

GINECOLOGÍA DE GORI

Jorge R. GORI,
Antonio LORUSSO
y colaboradores



booksmedicos.org

 Editorial El Ateneo

1920

En 1982 se publicó la primera edición de esta obra, la que ganó rápidamente el favor de estudiantes y profesionales.

Si bien no faltaban textos de ginecología, en esa época el libro tuvo rápida y gran difusión no sólo en el ámbito local ya que fue consultado y solicitado por otros centros universitarios de habla hispana.

No nos cabe duda de que el prestigio y reconocimiento que goza la editorial contribuyó a que el libro ocupara un espacio en librerías de América latina y España.

Tuvimos la satisfacción en aquel tiempo de colaborar junto a nuestro maestro, el profesor Roberto M. Gori, quien con su gran capacidad docente plasmó un libro de fácil lectura, ordenada sistematización y clara redacción.

Por estas razones está dirigido a estudiantes de medicina que cursan la materia, a los egresados que se inician en la especialidad y a los médicos no especializados, quienes a menudo deben asistir a pacientes que consultan por afecciones ginecológicas.

La deliberada sencillez de la exposición se conjugó con el aspecto ilustrativo a fin de que esta publicación tuviese un sentido eminentemente didáctico.

Por el devenir de los años y el progreso de la especialidad nos vimos obligados, como herederos intelectuales, a revisar ampliamente su contenido, tratando de mantener su estructura didáctica para, con simpleza, desarrollar además de los conceptos clásicos las opciones que presenta la medicina de hoy.

Como decía Roberto M. Gori: "Se debe escribir para los demás, para que puedan entender el pensamiento del escritor y no con la compleja falsa intelectualidad que busca tan sólo el brillo personal, propio de aquellos que tienen poco para comunicar".

Hoy los continuadores del libro *Ginecología de Gori* encaramos un gran desafío: presentar una obra nueva, escrita para los demás, con la intención de ser útiles en el contexto de una gran libertad de pensamiento.

Esta segunda edición ha sido redactada totalmente a nuevo, con la incorporación de temas y la actualización de todos los restantes, pero se han mantenido en el texto las características generales que le impuso Gori en su primera edición.

Por los avances incessantes de la ginecología, hemos invitado a distinguidos expertos a actualizar capítulos en temas a los que se han dedicado preferentemente, como por ejemplo infecciones ginecológicas, biología del cáncer, plásticas mamarias, dolor en ginecología, para citar algunos.

Creemos haber logrado un libro completo y actualizado, útil para adquirir conocimientos y práctico para aplicarlos.

Nuestro deseo es que los lectores encuentren en este texto la simpleza y profundidad que pretendía transmitir el profesor doctor Roberto M. Gori.

Agradecemos a Editorial El Ateneo por su insistente convocatoria hacia nosotros, y a todo el personal, en especial a los señores Enrique Lohrmann y Leonardo González Acuña por alentarnos constantemente a reeditar esta obra.

LOS AUTORES

Capítulo 1			
<i>Anatomía del aparato genital femenino y de la glándula mamaria</i>			
Organos genitales	1	Ecografía	143
Estática del aparato genital	1	Tomografía axial computada (TAC)	145
Mama	17	Resonancia nuclear magnética	146
	28	Punciones exploradoras	146
Capítulo 2			
<i>Embriología urogenital y mamaria</i>			
Generalidades	33	Capítulo 6	
Desarrollo del aparato genital femenino	33	<i>Alteraciones del ciclo sexual bifásico</i>	148
Embriología de la mama	39	Alteraciones del ritmo	148
	47	Alteraciones de la cantidad	153
Capítulo 3		Disgregación irregular del endometrio. Endometrio mixto	157
<i>Fisiología genital femenina</i>			
Ovario	49	Capítulo 7	
Trompas de Falopio	49	<i>Anovulación crónica. Poliquistosis ovárica. Hiperandrogenismo</i>	158
Utero	49	Introducción	158
Vagina	50	Fisiología	158
Vulva	50	Anovulación	159
Regulación de la función reproductora	51	Poliquistosis ovárica	160
Unidad hipotálamo-hipofisaria: sus hormonas	53	Diagnóstico	163
Receptores hormonales	56	Hiperandrogenismo	164
Interrelaciones hipotálamo-hipofiso-ováricas	60	Causes	167
El proceso ovulatorio	61	Diagnóstico	168
Esteroidogénesis	63		
Foliculogénesis	64	Capítulo 8	
Ovulación	64	<i>Amenorreas</i>	172
Fisiología del cuerpo amarillo	65	Clasificación	172
Hormonología sexual	65	Causes	173
Hormonas sexuales	68	Diagnóstico	181
Prostaglandinas	74	Pronóstico	183
Ciclo bifásico	75		
Gametogénesis	78	Capítulo 9	
Ciclo tubario	80	<i>Metrorragias</i>	184
Ciclo uterino	81	Etiología	184
Ciclo vaginal	85	Consideraciones acerca de las denominadas	
Modificaciones somáticas en relación con el ciclo sexual	86	metrorragias disfuncionales	184
		Evolución de los conceptos acerca de las metrorragias	
Capítulo 4		disfuncionales	
<i>Etapas evolutivas biológicas de la mujer y de la personalidad femenina</i>		Metrorragias de características poco comunes	186
Etapas biológicas	88	Diagnóstico	186
Niñez	88	Tratamiento	188
Adolescencia	88		
Madurez sexual	93	Capítulo 10	
Climaterio	95	<i>Infecciones ginecológicas</i>	190
Hormonoterapia en el climaterio	107	Estudio de las infecciones ginecológicas	190
Riesgo oncológico en el climaterio	108	Flora del tracto cérvico-vaginal	192
		Infecciones del tracto genital inferior femenino	193
Capítulo 5		Infecciones endógenas	198
<i>Semiología ginecológica. Métodos auxiliares de diagnóstico</i>		ETIS y sída	204
Anamnesis	112	Características de los agentes de transmisión sexual	
Examen clínico general	112	más importantes	
Examen ginecológico	114		
Métodos auxiliares de diagnóstico	115	Capítulo 11	
Estudio del contenido vaginal	120	<i>Enfermedad pelviana inflamatoria (EPI)</i>	210
Urocitograma	121	Introducción	210
Temperatura de base	126	Epidemiología	210
Moco cervical	127	Definición	211
Determinaciones hormonales	128	Etiología	211
Pruebas de embarazo	129	Clasificación	211
Prueba de Schiller	131	Fisiopatología	212
Colposcopia	132	Clínica de la EPI	212
Endoscopia pelviana	132	Exámenes complementarios en la EPI	218
Laparoscopia	132	Diagnóstico de EPI	219
Biopsia	136	Diagnóstico diferencial	220
Raspado uterino	138	EPI "silente"	220
Radiología ginecológica	140	Factores de riesgo para la EPI	220
		Tratamiento	221
		Criterios de curación de la EPI	222
		Secuelas de la EPI	222
		Prevención de la EPI	223

Capítulo 12		Tumores malignos no epiteliales del ovario	308
<i>Pruito vulvar</i>	224	Cáncer de ovario y embarazo	310
Etiología	224	Carcinoma seroso papilar extraovárico	310
Patogenia	225		
Diagnóstico	226		
Tratamiento	228		
Capítulo 13		Capítulo 18	
<i>Ciclo trifásico. Anidación ovular</i>	231	<i>Patología tubaria</i>	312
Fecundación	231	Tumores	313
Migración	232	Quistes y tumores del paroovario, tejidos	
Anidación	232	pelviperitoneales y ligamentos uterinos	
Evolución ulterior del trofoblasto. Morfología vellositaria	234		314
Deportación trofoblástica	236		
El embarazo considerado como injerto	237		
Estado hormonal en el embarazo	237		
Diagnóstico de embarazo	238		
Preparación para la lactancia	240		
Lactancia	241		
Inhibición de la lactancia	241		
		Capítulo 19	
		<i>Alíoma uterino. Sarcoma</i>	318
		Patología	318
		Clasificación	318
		Evolución. Alteraciones secundarias	321
		Clinica	323
		Sintomatología	323
		Diagnóstico	325
		Pronóstico	327
		Tratamiento	327
		Sarcomas del útero	330
Capítulo 14			
<i>Aborto</i>	243	Capítulo 20	
Aborto provocado	251	<i>Patología del endometrio</i>	334
Retención del huevo muerto por tiempo prolongado	253	Adenomas del endometrio. Pólipsos	334
Aborto habitual o recurrente	254	Sinequias o adherencias intrauterinas	335
		Carcinoma de endometrio	336
Capítulo 15			
<i>Embarazo ectópico</i>	256	Capítulo 21	
Localización	256	<i>Patología cervical uterina</i>	350
Etiología y factores de riesgo	256	Patología inflamatoria	350
Diagnóstico	257	Tumores benignos	351
Diagnóstico diferencial	260	Neoplasia intracapitelial de cuello uterino	352
Tratamiento	260	Nomenclatura	353
Complicaciones	263	Rol del papiloma virus humano (HPV) en el tracto	
Embarazos ectópicos no tubarios	263	genital inferior	353
Resultados terapéuticos	264	Epidemiología	355
Comentario final	264	Diagnóstico de la neoplasia cervical intraepitelial	355
		Técnica	357
		Descripción de imágenes colposcópicas más comunes	360
Capítulo 16			
<i>Enfermedad trofoblástica gestacional</i>	265	Diagnóstico histológico	368
Definición	265	Gradación de la neoplasia intraepitelial cervical	368
Incidencia	265	Biopsia	370
Epidemiología	266	Diagnóstico del CIN	370
Anatomía patológica	266	Metodología en el estudio de las lesiones cervicales y	
Mola hidatiforme	269	conducta frente a éstas	371
Enfermedad trofoblástica gestacional no metastásica	269	Tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical	371
Tumor trofoblástico del sitio de implantación	271	Métodos escisionales	373
Enfermedad trofoblástica gestacional metastásica de	272	Procedimiento de escisión electroquirúrgica	
bajo riesgo	272	con asa (LEEP)	375
Enfermedad trofoblástica gestacional metastásica de	273	Lesiones glandulares del cuello uterino	377
alto riesgo	273	Microcarcinoma	379
Factores pronósticos	273	Detección del microcarcinoma	380
Tratamiento de la ETG	274	Colposcopia de la microinvasión	380
Conclusión	274	Factores de riesgo histológico en el microcarcinoma	380
	275	Carcinoma invasor de cuello uterino	382
Capítulo 17		Clasificación clínica del carcinoma cervical. Estadificación	388
<i>Tumores del ovario</i>	275	Dosis recomendada de radioterapia para cada estadio	395
Anatomía patológica	275		
Clasificación de las neoplasias del ovario	276	Capítulo 22	
Sintomatología	276	<i>Patología vaginal</i>	400
Diagnóstico del tumor anexial	290	Quistes de la vagina	400
Epidemiología del cáncer de ovario	294	Endometrosis vaginal	401
Diagnóstico de los tumores epiteliales malignos del ovario	297	Adenosis vaginal	401
Estadificación de los tumores malignos epiteliales del	300	Granuloma de cíprula vaginal poshisterectomía	401
ovario	300	Tumores benignos	401
Tratamiento de los tumores epiteliales malignos	302	Divertículos uretrales	401
del ovario (originados en el epitelio superficial	302	Neoplasia intraepitelial vaginal (VIN)	402
del ovario)	304	Cáncer vaginal	402
Conducta terapéutica y estadificación del cáncer de ovario	304	Tumores secundarios	405

Capítulo 23			
<i>Patología vulvar</i>			
Procesos inflamatorios	406	Factor cervical	530
Quistes de la vulva	406	Factor uterino	532
Malformaciones de la vulva	407	Factor tubario y peritoneal	532
Trastornos de la pigmentación	407	Endometrosis	532
Prolapso de la mucosa uretral	408	Factor ovárico	533
Lesiones epiteliales benignas de la vulva	408	Otros factores	533
Tumores vulvares	413	Procedimientos diagnósticos	535
Tumores malignos de la vulva	417	Factores ambientales	535
Sarcoma de la vulva	426	Esterilidad sin causa aparente (ESCA)	536
Melanoma de la vulva	426	Inducción de la ovulación	536
		Técnicas de reproducción asistida	537
		Fertilización in vitro	540
		Inyección citoplasmática de esperma (Intracitoplasmic Sperm Injection) (ICSI)	540
Capítulo 24			
<i>Endometrosis</i>			
Clasificación	423	Ovodonación	543
Anatomía patológica	428	Infertilidad masculina	544
Etiopatogenia	430	Causas de infertilidad masculina	546
Sintomatología	432	Tratamiento del factor masculino	547
Evolución	434	Adopción	549
Diagnóstico	436	Comentarios finales	550
Tratamiento	436		551
Capítulo 25			
<i>Anomalías del desarrollo. Trastornos de la diferenciación sexual</i>			
Malformaciones genitales	437	Capítulo 31	
Sintomatología		<i>Planificación familiar</i>	
Tratamiento		Anticoncepción, contracción o control de la natalidad	553
Anomalías de la diferenciación sexual		Clasificación de los métodos anticonceptivos	553
Clasificación de las anomalías de la diferenciación sexual		Anticoncepción en etapas biológicas	554
		Neoplasias y anticonceptivos	572
		Avances en anticoncepción	574
		Aspectos éticos, legales y religiosos de los métodos anticonceptivos	576
Capítulo 26			
<i>Distopias genitales</i>			
Variedades de distopias uterinas	454	Capítulo 32	
Prolapso genital		<i>Hormonoterapia</i>	
		Directivas generales para su empleo	577
		Hormona de liberación	577
Capítulo 27			
<i>Patología urinaria de la mujer</i>		Estrógenos	578
Aspectos de la anamnesis vesicouretral	460	Preparados estrogénicos. Dosis	579
Inervación (vías y centros relacionados con la micción)	461	Progesterones	579
Fisiología de la micción	466	Acciones de la progesterona	580
Factores que intervienen en la continencia normal	478	Productos no hormonales de acción endocrina particular	581
Estudios urodinámicos	478	Esquemas de terapéutica hormonal	581
Sintomatología urológica	480	Indicaciones de la terapia hormonal	582
Incontinencia urinaria (I.O.)	481	Mastalgia	588
Vejiga neurogénica	484	Terapéutica aditiva endocrina en carcinomas génito-mamarios	589
Síndrome uretral	487	Cáncer de endometrio	589
		Vademécum – Preparados hormonales – Nombres comerciales	589
			591
Capítulo 28			
<i>Heridas y fistulas genitales</i>		Capítulo 33	
Lesiones tocogéneticas	499	<i>Biología tumoral</i>	
Lesiones accidentales	500	Oncogenes y genes oncosupresores	596
Fistulas	504	¿Cómo se producen las metástasis?	598
		¿En qué consiste la resistencia tumoral?	600
Capítulo 29			
<i>Ginecología psicosomática. El dolor en ginecología.</i>		¿En qué consisten los factores pronósticos?	602
<i>Frigidez sexual</i>		¿Cuáles son los límites en la aplicación de estos conocimientos?	604
Alteraciones ginecológicas psicosomáticas	511		
Alteraciones del ciclo menstrual	512	Capítulo 34	
El dolor en ginecología	513	<i>Operaciones ginecológicas</i>	
Frigidez sexual (síndrome de inhibición del funcionalismo sexual femenino)	514	Operaciones por vía abdominal	606
		Operaciones por vía vaginal	606
Capítulo 30		Mastectomía radical	621
<i>Reproducción humana</i>		Cirugía plástica de mama	636
Algunos mitos en infertilidad	528	Clasificación de las deformidades mamarias	639
Factores psicológicos	529	Mamas sin patología orgánica	640
Infertilidad femenina	530	Mamas pasibles de tratamiento reductivo	641
		Mamas con patología orgánica	644
		Reconstrucción mamaria	645
		Momento de la reconstrucción	646
		Mama masculina	649

Capítulo 35			
<i>Patología mamaria</i>			
Semiología mamaria y métodos de diagnóstico	650	Estadificación clínica del cáncer de mama	695
Métodos instrumentales de diagnóstico	650	Semiología y examen de la paciente	696
Radiología	654	Métodos instrumentales para el estudio	697
Ventajas y desventajas de estos métodos en la detección precoz del cáncer de mama	654	Factores pronósticos en el cáncer de mama	698
Papel de la patología en el diagnóstico de las afecciones mamarias	660	Investigaciones de lesiones metastásicas	700
Malformaciones congénitas y anomalías del desarrollo	661	Tratamiento	700
Procesos inflamatorios	665	Indicaciones del tratamiento conservador	702
Tumores benignos	666	Contraindicaciones del tratamiento conservador	702
Pesquisa, prevención secundaria del cáncer de mama	669	Elección de las incisiones en el tratamiento conservador	702
Herramientas para un screening del cáncer de mama	674	Complicaciones y secuelas del tratamiento conservador	703
Controversias en detección temprana	674	Role de la mastectomía en el tratamiento primario del cáncer de mama	704
Efectos adversos del rastreo	675	Reconstrucción mamaria	704
Displasias mamarias. Mastalgia cíclica. A.N.D.I.	675	Seguimiento programado de las pacientes con cáncer de mama	704
Nuevos conceptos en lesiones benignas mamarias.	676	Problemas inmediatos y mediatos vinculados con la mastectomía	705
Mastalgia cíclica. A.N.D.I.	678	Linfedema secundario del miembro superior (posquirúrgico)	705
Tratamiento hormonal	678	Ganglio centinela	708
Gestágenos	679	Tratamientos sistémicos en cáncer de mama	708
Danazol	679	Tratamientos sistémicos. Axila negativa	711
Bromocriptina	680	Tratamiento sistémico en axila positiva	714
Antiestrógenos	680	Cáncer de mama localmente avanzado Estadio III	716
Tratamiento no endocrino	680	Cáncer de mama diseminado Estadio IV	717
Cirugía	681	Pequeño glosario de quimioterapia y hormonoterapia en cáncer de mama	721
Derrame por el pezón	681	Situaciones especiales en cáncer de mama	722
Cáncer de mama	685	Carcinoma lobular "in situ" (CLIS)	723
Factores etiopatogénicos y epidemiológicos en el cáncer de mama	685	Carcinoma ductal "in situ" (CDIS)	724
Factores hormonales endógenos	686	Enfermedad de Paget de la mama	736
Hormonas endógenas	686	Cáncer de mama y embarazo	738
Hormonas exógenas. Anticonceptivos hormonales	688	Cáncer inflamatorio de la mama	739
Hormonoterapia de reemplazo	688	Cáncer bilateral de mama	740
Delimitación de los grupos de mayor riesgo en patología mamaria	689	Cáncer oculto de mama	740
Patología	689	Cáncer de mama en el hombre	742
Evolución del carcinoma mamario. Pronóstico	692	QuimioprevenCIÓN en cáncer de mama	742
Diseminación del carcinoma de la mama	692	Capítulo 36	744
Elementos anatomiopatológicos de significación pronóstica	693	<i>Dolor en ginecología</i>	744
Tumores mesenquimáticos malignos	694	Opioides en dolor agudo	746
Clasificación histológica de los tumores de la mama (Organización Mundial de la Salud, 1981)	694	Vías alternativas en el uso de analgésicos	747
		Dolor por cáncer ginecológico	751

Anatomía del aparato genital femenino y de la glándula mamaria

El aparato genital femenino se halla casi en su totalidad ubicado profundamente en medio de la excavación pélviana; o sea, rodeado de un anillo óseo interiormente revestido por diversos elementos musculares y aponeuróticos que forman una especie de embudo que sostiene a los órganos pélvianos, los cuales guardan entre sí una estrecha relación de vecindad.

Se compone de dos partes completamente diferentes: 1) un cuerpo sólido glandular, el *ovario*, y 2) un complejo conducto, en forma de T, constituido por las *trompas de Falopio*, el *útero* y la *vagina*. Esta, por su extremo inferior, se comunica con el exterior y termina en un conjunto de formaciones, en su mayoría tegumentarias, la *vulva* (fig. 1-1).

El peritoneo cubre en una gran extensión el aparato genital y forma a ambos lados del útero las caras anterior y posterior de una amplia estructura anatómica conocida con el nombre de *ligamento ancho*. De esta manera, la parte superior de ese aparato, ubicada como un tabique trasversal, divide a la ex-

cavación pélviana en dos sectores: uno anterior, donde se halla la vejiga, y otro posterior, ocupado por el recto (figs. 1-2 y 1-3).

Numerosos vasos, especialmente venosos, de aspecto plexiforme, nervios y redes linfáticas con sus respectivos grupos ganglionares acompañan al aparato genital de la mujer.

Consideraremos primero los órganos que forman el aparato genital y luego las estructuras que le sirven como medios de fijación.

ORGANOS GENITALES

Ovarios

Son dos cuerpos ovoides de 3 a 4 cm de longitud, ligeramente aplazados, situados a la derecha e izquierda de los extremos del aparato genital, próximos a las paredes pélvianas. Presentan color blanco grisáceo y consistencia dura y renitente. Su superfi-

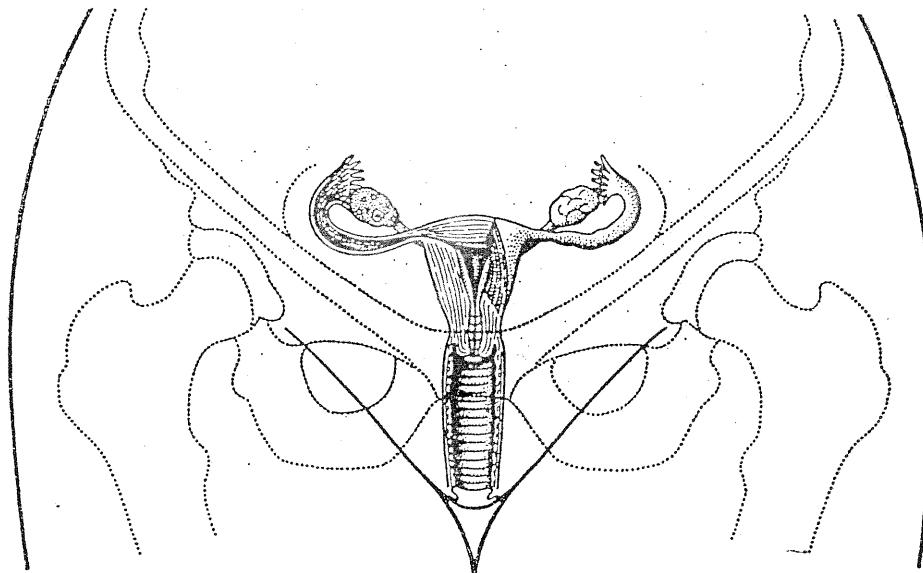


Fig. 1-1. Ubicación del aparato genital femenino en la pelvis.

GINECOLOGIA

2

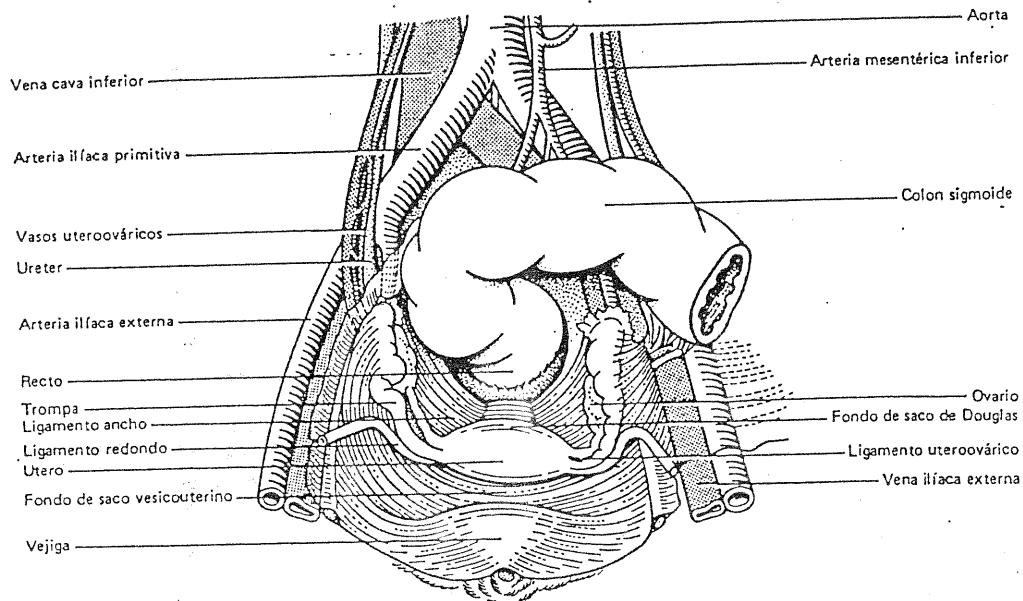


Fig. 1-2. Ubicación del aparato genital femenino en la pelvis visto desde arriba.

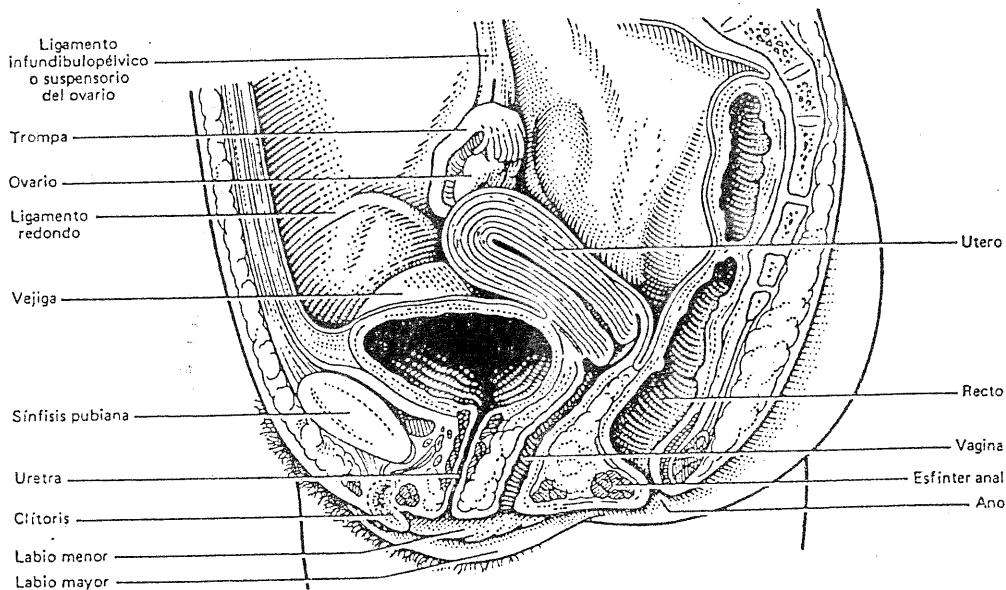


Fig. 1-3. Ubicación del aparato genital femenino en un corte sagital de la pelvis.

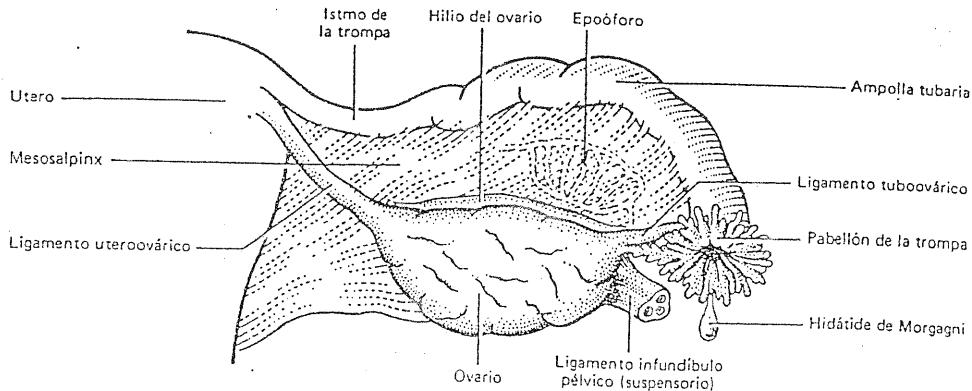


Fig. 1-4. Anexo uterino. Trompa, ovario y sus ligamentos.

cic, recorrida por surcos pequeños y numerosos, ofrece un aspecto característico. Alcanza su mayor tamaño en la mujer adulta, pero sufre modificaciones cíclicas producidas por el desarrollo de sus folículos.

El ovario está suspendido mediante un repliegue de la hoja posterior del ligamento ancho que llega hasta el hilio del órgano, constituyendo el *mesoovario*, por donde pasan sus vasos sanguíneos, nervios y linfáticos, etc. El epitelio peritoneal se detiene allí (línea de Farre-Waldeyer), mientras que el ovario es cubierto sólo por su epitelio de revestimiento, motivo por el cual es el único órgano realmente intraperitoneal. Otros tres ligamentos lo mantienen en su posición (fig. 1-4):

1) *El ligamento suspensorio del ovario*, su más importante medio de fijación, constituido por un re-

pliegue peritoneal en cuyo interior se hallan los vasos uteroováricos rodeados por fibras musculares lisas. Tiene su extremo fijo en la pared pélviana y el extremo móvil en el mesoovario.

2) *El ligamento uteroovárico*, formado por un cordón fibroso que se extiende en sentido trasversal desde el ángulo uterino correspondiente hasta las vecindades del polo ovárico.

3) *El ligamento tuboovárico* que mantiene al pabellón de la trompa en las cercanías de la gónada.

Estructura. El ovario es el órgano de estructura microscópica más compleja dentro del aparato genital femenino por la coexistencia de distintos elementos histológicos. En su descripción podemos distinguir (fig. 1-5):

a) *Epitelio superficial*. Antiguamente denominado

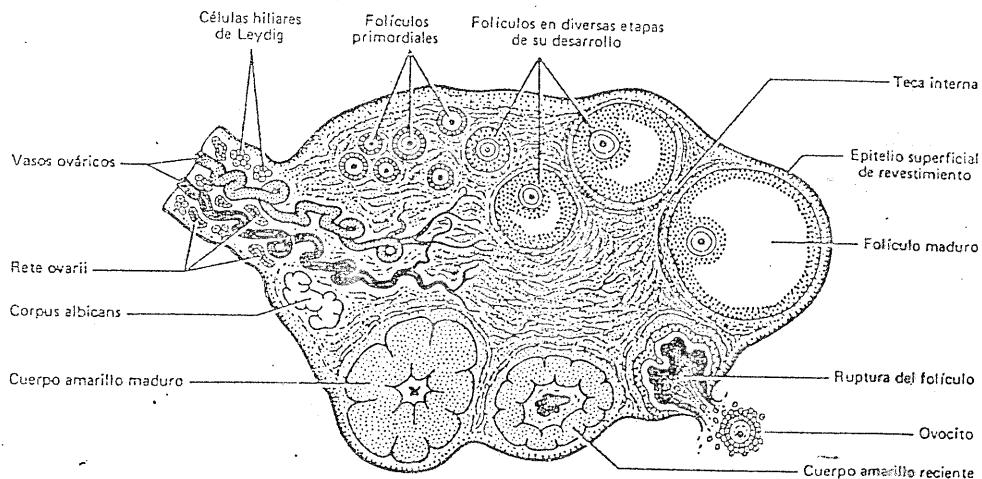


Fig. 1-5. Corte longitudinal del ovario mostrando su estructura. Representación secuencial de la evolución de un folículo a lo largo de un ciclo.

epitelio germinal por la creencia, hoy descartada en la especie humana, de que en él se originaban los gonocitos. Corresponde a un epitelio cúbico monoestratificado que cubre la superficie del ovario y se origina embriológicamente en el revestimiento celómico.

b) *Estroma*. En el ovario debemos distinguir el *estroma cortical*, específico del órgano y con capacidad funcional endocrina, del *estroma medular*.

El *estroma cortical ovárico* está constituido por células fusiformes de escaso citoplasma, dispuesto en haces apretados ordenados en distintas direcciones. En su sector más externo, inmediatamente por debajo del epitelio superficial, presenta mayor cantidad de fibras colágenas que constituyen la *albugínea* del órgano, aunque mal delimitada del resto del estroma. En el estroma cortical se hallan sumergidos los *foliculos* y demás estructuras derivadas de ellos. En la zona superficial se encuentran también algunas fibras musculares lisas.

El *estroma medular* corresponde, en cambio, a un tejido conectivo laxo sin caracteres específicos y por el cual trascurren y se ramifican los vasos que penetran por el hilio e irrigan el órgano.

c) *Foliculos y estructuras derivadas*. Los ovarios de la mujer albergan desde su nacimiento más de 500.000 *foliculos primordiales* (para algunos autores hasta dos o tres millones), constituidos por un *ovocito* rodeado por epitelio cúbico monoestratificado, el *epitelio folicular*. En el ovario de la mujer en actividad genital se hallan foliculos en distintos estadios evolutivos, ya sea hacia la maduración, ya sea en involución (atresia folicular). Las diversas modificaciones estructurales que presenta el folículo desde su condición de folículo primordial hasta llegar a su madurez, y luego desde su transformación en cuerpo amarillo hasta terminar en el "corpus albicans", así como la de aquellas que sufren el proceso de atresia, serán detalladas más adelante (véase capítulo 3).

d) *Estructuras del hilio ovárico*. En éste se observa habitualmente una red de pequeños tubos ramificados y anastomosados revestidos por un epitelio cúbico o cilíndrico que constituyen la *rete ovarii*, estructura vestigial homóloga de la *rete testis* y sin significación funcional.

También se encuentran en el hilio ovárico, aproximadamente en el 80% de los casos, pequeñas acumulaciones de células similares a las células intersticiales del testículo, denominadas *células hilarias de Leydig*. Estas células, de citoplasma acidófilo, con características inclusiones cristaloideas acidófilas (cristaloideas de Reincke) y a veces con pigmento lipofuscinico, se disponen alrededor o en las proximidades de los filetes nerviosos. Las células hilarias, que pueden ejercer una acción androgénica, se encuentran hiperplasiadas en el embarazo, en la posmenopausia y, según algunos autores, en el carcinoma del endometrio.

Ocasionalmente se observan, próximos al hilio del ovario, pequeños nódulos con la estructura corres-

pondiente a la cortical adrenal. Se los denomina *restos adrenales de Marchand*.

Trompas

Las trompas de Falopio u *oviductos* son dos conductos que se extienden a ambos lados del útero, desde el correspondiente ángulo superior o *cuerpo* hasta la proximidad de los ovarios. Cada trompa está situada en el borde superior del *ligamento ancho*, constituyendo parte de la aleta superior de esta formación anatómica. Su trayecto es flexuoso y de una longitud de 10 a 12 cm. Su diámetro es de 2 a 3 mm en las inmediaciones del útero, pero va aumentando a medida que se aleja de él y llega en su extremo externo a medir 8 mm o más (fig. 1-6).

De acuerdo con su conformación, se distinguen cuatro partes:

1) *Porción intersticial* (o intraparietal), situada en el espesor del cuerno uterino correspondiente, se abre por un lado en el ángulo superoexterno de la cavidad del útero mediante un pequeño orificio (*ostium uterino*), y por otro se prolonga en la porción siguiente.

2) *Porción ístmica*, de pequeño calibre, mide de 3 a 4 cm de longitud y de 3 a 4 mm de diámetro; es cilíndrica, rectilínea y dura al tacto.

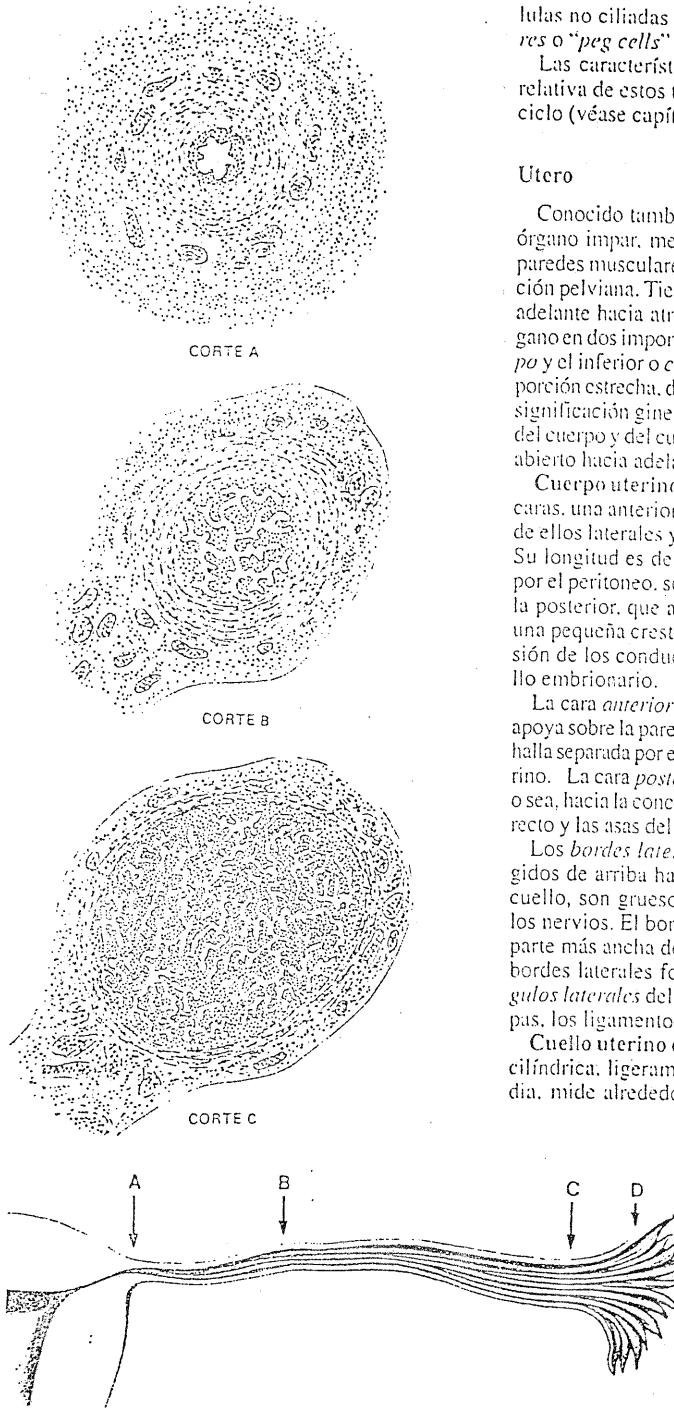
3) *Ampolla*. Es la porción más extensa y amplia, de paredes más delgadas y de menor consistencia; de trayecto ondulado, su longitud alcanza 7 u 8 cm y su diámetro en el extremo distal, como hemos visto, 8 mm o más.

4) *Pabellón*. Se presenta como un pequeño embudo, cuyo vértice está representado por un orificio de 2 a 3 mm de diámetro (*ostium abdominal*), que lo pone en comunicación con la cavidad de la ampolla tubaria, y su circunferencia, muy irregular, se halla formada por una corona de lengüetas o *franjas del pabellón*, en número de 10 a 15, de las cuales la de mayor longitud, se adosa al ligamento tuboovárico (*franja o fimbria ovárica*).

En su interior, la cavidad de la trompa está surcada por numerosos *pliegues* longitudinales, que se hacen más pronunciados a medida que se acercan al extremo abdominal del órgano. En la porción intersticial se presentan como pequeños relieves, pero en la ampolla pueden llegar a medir de 3 a 4 mm; además, en sus caras laterales suelen presentar pliegues secundarios más pequeños.

Estructura. La trompa es un órgano tubular, con una mucosa, el *endosalpinx*; que forma una serie de pliegues o *fimbrias*; con una capa media constituida por músculo liso, el *miosalpinx*, y una cubierta externa serosa correspondiente al *revestimiento peritoneal*.

El *endosalpinx* presenta un epitelio cilíndricoseudoestratificado ciliado en el que se distinguen tres tipos celulares: a) células cilíndricas *ciliadas*; b) cé-



lulas no ciliadas o *secretorias*; c) células *intercalares* o "peg cells" (fig. 1-7).

Las características morfológicas y la proporción relativa de estos tipos celulares varían a lo largo del ciclo (véase capítulo 3).

Utero

Conocido también con el nombre de *matriz*, es un órgano impar, medio y simétrico, hueco, de gruesas paredes musculares, situado en el centro de la excavación pélviana. Tiene la forma de una pera aplanaada adelante hacia atrás. Un pequeño surco divide al órgano en dos importantes segmentos, el superior o *cuerpo* y el inferior o *cuello*; entre ambos se halla el *istmo*, porción estrecha, de difícil delimitación, que tiene poca significación ginecológica, no así obstétrica. Los ejes del cuerpo y del cuello forman un ángulo de 90 a 110°, abierto hacia adelante y abajo (fig. 1-8).

Cuerpo uterino. De forma triangular, presenta dos caras, una anterior y otra posterior, y tres bordes, dos de ellos laterales y el otro trasversal o fondo uterino. Su longitud es de 5 a 6 cm. Ambas caras, cubiertas por el peritoneo, son ligeramente convexas, algo más la posterior, que a veces presenta en su línea media una pequeña cresta roma, probable vestigio de la fusión de los conductos de Müller durante el desarrollo embrionario.

La cara *anterior*, dirigida hacia adelante y abajo, se apoya sobre la pared posterior de la vejiga, de la cual se halla separada por el fondo de saco peritoneal vesicouterino. La cara *posterior*, orientada hacia arriba y atrás, o sea, hacia la concavidad del sacro, se relaciona con el recto y las asas del intestino delgado (fig. 1-9).

Los *bordes laterales*, ligeramente cóncavos, dirigidos de arriba hacia abajo y adentro, en busca del cuello, son gruesos; por ellos penetran los vasos y los nervios. El borde superior, o fondo uterino, es la parte más ancha de la matriz. Su conjunción con los bordes laterales forma los *cuernos uterinos* (o *ángulos laterales* del útero), donde se insertan las trompas, los ligamentos redondos y uteroováricos.

Cuello uterino o cérvix. Este segmento, de forma cilíndrica, ligeramente ensanchado en su parte media, mide alrededor de 3 cm. La inserción vaginal

Fig. 1-6. Estructura de la trompa. Cortes longitudinal y transversal. A, porción intramural; B, istmo; C, ampolla; D, pabellón.

GINECOLOGÍA

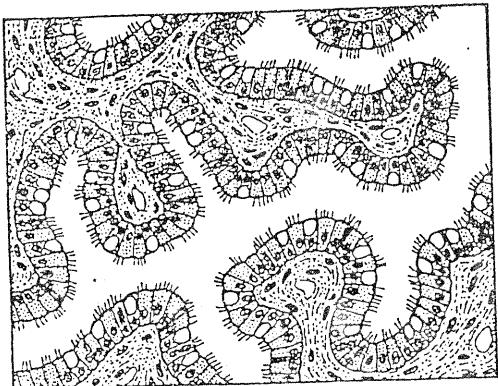


Fig. 1-7. Epitelio tubario.

efectuada a su alrededor, según un plano oblicuo, de arriba hacia abajo y de atrás hacia adelante, lo divide en tres porciones (fig. 1-10):

a) *Superior, extravaginal o supravaginal*, de 1,5 a 2 cm de longitud; se halla en relación con la vejiga, sólo separada por un "septum".

b) *Intermedia o vaginal*: es la zona de inserción de la vagina, donde los elementos musculares de ambos órganos presentan íntima conexión.

c) *Intravaginal, hocico de tenca o "portio"*; de 1 a 2 cm de longitud, aparece en el examen vaginal con el espéculo como un cilindro redondeado o cono de vértice truncado donde se encuentra un orificio circular, de 2 a 3 mm de diámetro en la mujer nulipara, y alargado trasversalmente en mayor o menor extensión en la mujer que ha tenido partos; es el *orificio externo cervical* (O. E.), que divide a esta porción del cuello en dos partes llamadas *labios an-*

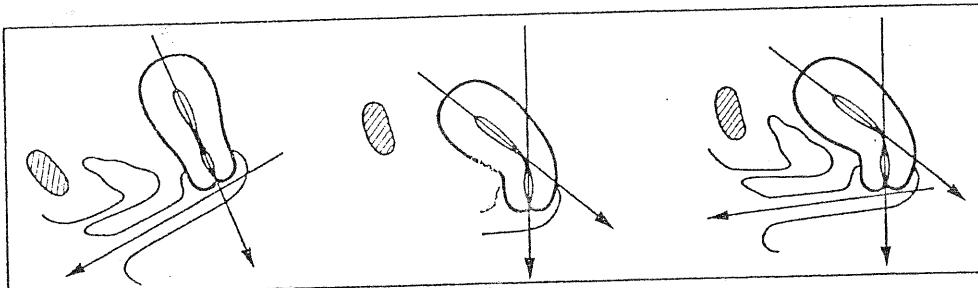


Fig. 1-8. Relación de los ejes del útero y la vagina y los del cuerpo uterino con el cérvix.

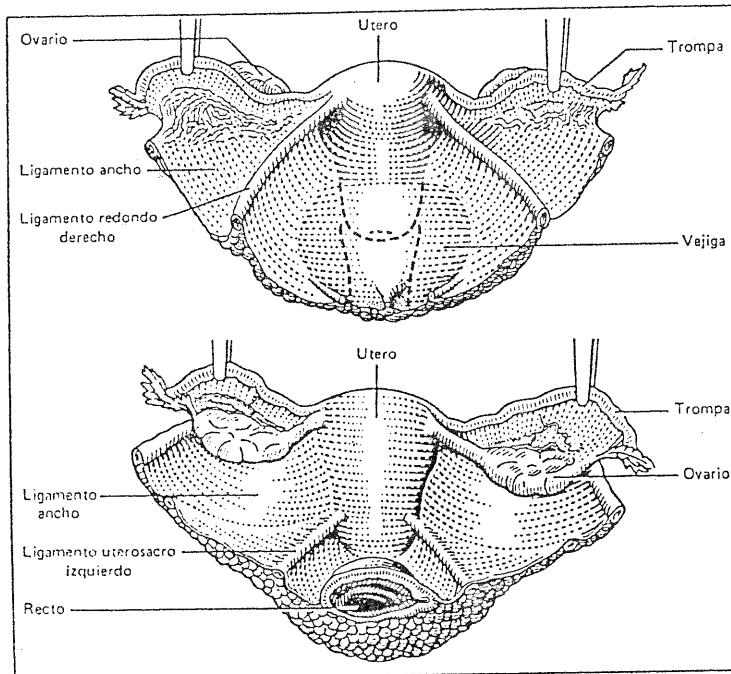


Fig. 1-9. Vistas anterior y posterior del aparato genital femenino aislado de la pelvis.

terior y posterior. El labio anterior es más grueso y más corto que el posterior.

Conformación interior. Siendo el útero un órgano hueco, presenta una cavidad, de diferente configuración según se considere la del cuerpo o la del cuello (fig. 1-11).

La *cavidad corporal*, triangular, tiene dos caras, anterior y posterior, aplicadas una contra otra, que la transforman así en una cavidad virtual. Esta se hace real durante el embarazo o cuando se la distiende por otros medios. Por sus ángulos superiores comunica con las trompas y por el inferior con el cuello.

La *cavidad cervical*, o *conducto cervical*, es fusiforme y comunica por sus extremos con la cavidad corporal y con la vagina mediante dos orificios, *interno* (O.I.) y *externo* (O.E.). El orificio interno es solamente un pequeño conducto. Se deben considerar el O.I. anatómico y el O.I. histológico, separados ambos por una distancia aproximada de 5 mm, zona que corresponde al *istmo del útero*. El O.I. anatómico (límite superior del istmo) puede ser ubicado desde el exterior por ser el lugar donde el peritoneo se adhiere a la cara anterior y por donde penetran las primeras ramas trasversales de la arteria uterina, mientras que el O.I. histológico (límite inferior del istmo), situado más abajo, se reconoce porque allí el epitelio del istmo, de aspecto endometrial, es reemplazado por el epitelio endocervical.

Los fascículos musculares del cuello levantan la mucosa y hacen relieve en ambas caras, anterior y posterior, del conducto cervical. Estos relieves, de dirección oblicua, se unen en la parte media de cada una de esas caras formando sendas eminencias longitudinales, que los antiguos anatomistas denominaron:

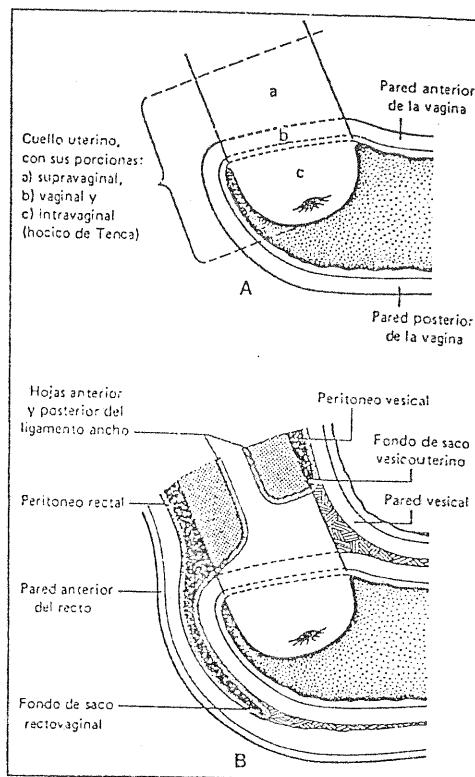


Fig. 1-10. Esquema del cuello uterino y sus relaciones con la vagina (A) y con el peritoneo y órganos vecinos (B).

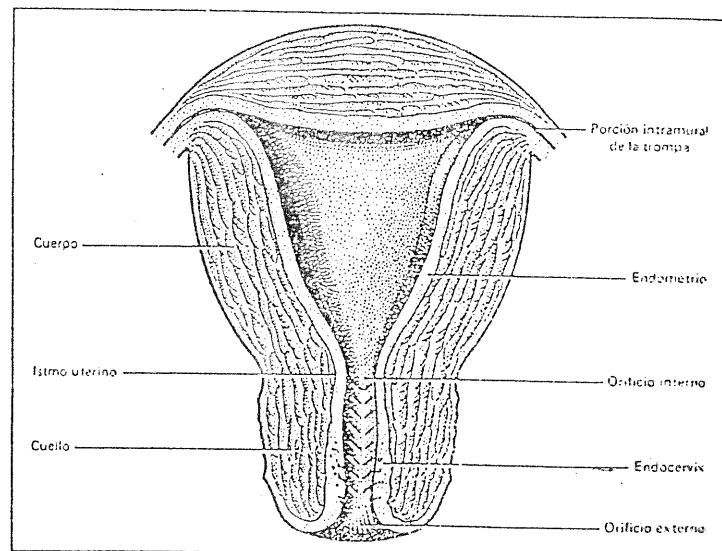


Fig. 1-11. Conformación interior del útero.

ron *árbol de vida*, por su aspecto de nervaduras de una hoja.

La secreción de sus glándulas hace que el conducto cervical presente un contenido mucoso, conocido con el nombre de *moco cervical* o tapón mucoso del cuello, que fluye por el orificio externo.

Estructura. Presenta características distintas según se considere el cuerpo o cuello. El *cuerpo* se halla constituido por una gruesa capa muscular, el *miometrio*, cuya superficie externa está cubierta por la *serosa peritoneal*, mientras que su cavidad está revestida por una mucosa, el *endometrio*.

La estructura muscular uterina o miometrio ha sido clásicamente descrita como formada por tres capas. La interna, submucosa, poco importante, provendría de la musculatura tubaria y del ligamento redondo;

está compuesta por fibras circulares espiraladas que se cruzan con las del lado opuesto. La externa o subserosa también procedería de las fibras musculares de la trompa y ligamentos redondos, pero seguirían una dirección longitudinal.

Entre las dos capas citadas se halla la capa media o plexiforme, la más importante por su espesor y su función; sus fascículos se entrecruzan en todas direcciones, aprisionando a los vasos sanguíneos.

Según conceptos más modernos (Goerttler) habría dos sistemas musculares que se originan en los respectivos cuernos uterinos, a los cuales se deben agregar otros grupos musculares: el superior, proveniente de la trompa, y el inferior, procedente de la musculatura longitudinal de la vagina, que se introducen en forma radiada en el cuerpo y el cérvix, respectivamente (fig. 3-26).

Todas las fibras del miometrio forman espirales que se entrecruzan oblicuamente respecto del eje uterino, lo que determina el aspecto de una malla *plexiforme* (fig. 1-12).

El *endometrio* está constituido por glándulas tubulosas simples, revestidas por un epitelio cilíndrico y rodeadas por un estroma formado por células estrelladas y ramificadas, que se anastomosan entre sí en forma de enrejado. La superficie del endometrio se halla cubierta por un epitelio cilíndrico ciliado.

En el endometrio se distinguen dos capas: la *funcional* y la *basal* (fig. 1-13).

La capa *funcional* es la más superficial y sufre los cambios morfológicos más llamativos del ciclo genital en las distintas etapas de éste (véase capítulo 3). Esta capa funcional es la que se disgrega en cada menstruación, para regenerarse luego durante la fase proliferativa.

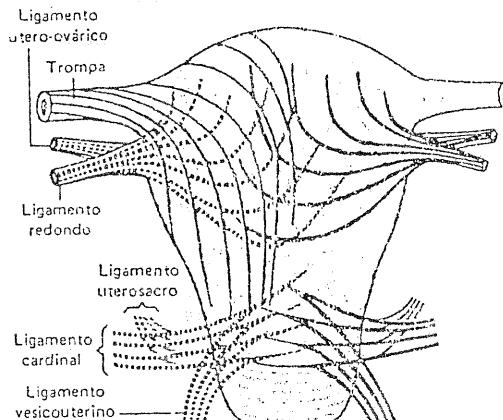


Fig. 1-12. Disposición de las fibras musculares uterinas.

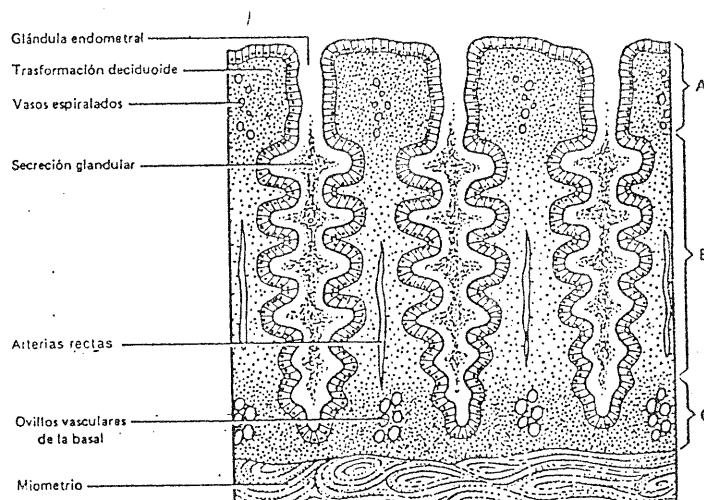


Fig. 1-13. Estructura del endometrio. A. capa compacta. B. capa esponjosa; A + B. capa funcional; C. capa basal.

La capa basal, en cambio, es la parte más profunda del endometrio y no experimenta cambios funcionales.

Las arterias radiales del miometrio penetran en el endometrio y a nivel de la capa basal se arrollan formando los denominados *ovillos vasculares de la basal*. Estas arterias tienen una capa muscular bien definida y son formaciones estables que no se renuevan en cada ciclo. A partir de ellos, con la regeneración posmenstrual de la capa funcional, se desarrollan otras *arterias rectas*, las cuales se dirigen hacia la superficie de la mucosa, pero antes de llegar a ella se disponen en forma de volutas constituyendo las *arterias espiraladas*. Estas se resuelven en capilares, que se distribuyen por el estroma formando plexos por debajo del epitelio superficial y alrededor de las glándulas. Los capilares convergen en espacios venosos situados cerca de la superficie, los *senos venosos*, a partir de los cuales las *venas rectas* descenden hacia el miometrio. Además se encuentran cortocircuitos arteriovenosos, entre las arterias y venas rectas.

Otras arterias provenientes del miometrio se desarrollan en la capa basal del endometrio.

El *cuello* presenta una zona central fibromuscular con un revestimiento mucoso distinto en el exocervix y en el endocervix (fig. 1-14). El exocervix se halla cubierto por un epitelio pavimentoso estratificado con características similares a las de la mucosa vaginal, a la cual continúa. El endocervix tiene un epitelio cilíndrico simple mucíparo; en él se distinguen dos tipos de células: células *cilíndricas*, principales, mucíparas, de forma columnar y con un citoplasma claro PAS positivo, productoras de mucus; y células basales subcilíndricas o *células de reserva*. Estas corresponden a elementos pequeños e indiferenciados, de núcleos redondeados, que forman una capa discontinua entre las células principales y la membrana basal. Las células basales subcilíndricas son elementos pluripotenciales, que frente a estímulos hormonales o irritativos pueden proliferar diferenciando células cilíndricas o pavimentosas.

El epitelio mucíparo endocervical forma una serie de profundizaciones ramificadas, clásicamente consideradas como *glándulas*, aunque Fluhmann las interpreta como surcos o túneles que se anastomosan entre sí formando un sistema intrincado por debajo de la superficie de la mucosa.

El límite entre ambos epitelios constituye el orificio externo histológico del cuello, el cual en condiciones ideales se encuentra situado algo por encima del orificio externo anatómico. Este límite entre las mucosas exocervicales y endocervicales tiene, sin embargo, gran movilidad y sufre continuos desplazamientos hacia fuera o hacia dentro ya desde la etapa fetal, que continúan a lo largo de la vida de la mujer (véase capítulo 3).

Entre el orificio interno histológico del cuello y el comienzo del endometrio hay un pequeño sector de

mucosa istmica, con una estructura intermedia entre la del endocervix y la del endometrio, que no sufre cambios funcionales.

Ligamentos uterinos

La estática del aparato genital femenino está asegurada por diversas formaciones anatómicas de distinta categoría, como ligamentos, fuertes condensaciones del tejido pelvisubperitoneal, músculos perineales, etc. Describiremos ahora los ligamentos uterinos que pueden ser reconocidos por la simple observación después de una laparotomía; los otros elementos serán tratados al considerar el tejido celular subperitoneal.

Ligamentos anchos. Las hojas peritoneales pélvianas que tapizan la cara anterior, fondo y cara posterior del cuerpo uterino se extienden a ambos lados hasta las paredes laterales de la pelvis, continuando luego

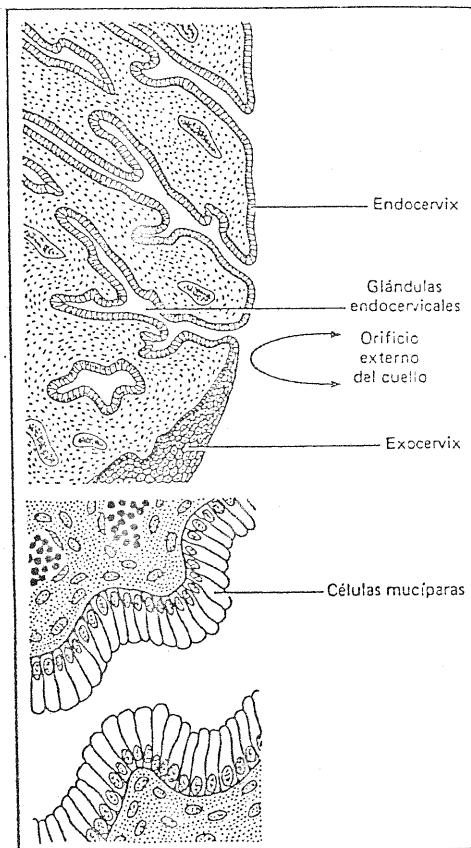


Fig. 1-14. Corte del cuello a la altura del orificio externo (exocervix y endocervix).

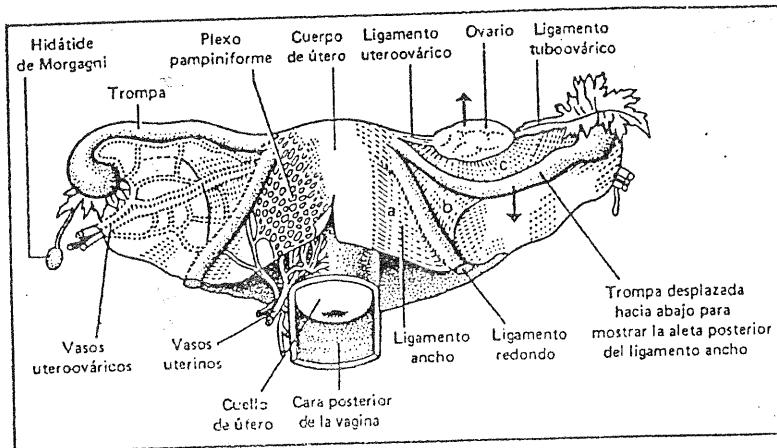


Fig. 1-15. Ligamento ancho y otras estructuras ligamentarias.

con el peritoneo parietal; de esta manera se forman a ambos lados del útero los ligamentos anchos (fig. 1-15). Estos presentan dos bordes laterales, un borde superior y una base. El borde *interno* (fig. 1-16) está constituido por su inserción en el costado uterino, donde ambas hojas peritoneales se separan para tapizar las caras anterior y posterior del útero; por él pasan la arteria y venas uterinas, linfáticos y nervios.

El borde *externo* está en relación con la pared lateral de la pelvis. El espesor del ligamento ancho es muy diferente según se lo considere en su borde *libre* o en su parte inferior o *base*, en contacto con el piso pelviano, donde las hojas anterior y posterior del ligamento se separan considerablemente. La parte superior del ligamento ancho es delgada, y a veces se llega a ver por trasparencia su contenido; en cambio, su base está ocu-

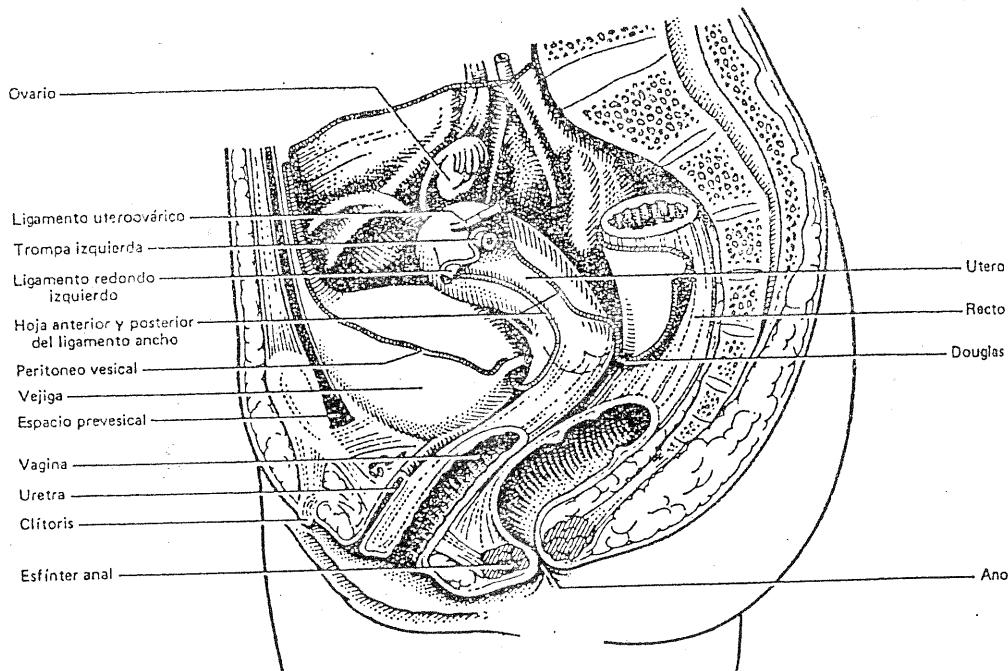


Fig. 1-16. Corte sagital paramediano de la pelvis femenina. Borde interno del ligamento ancho.

pada por una abundante capa de tejido celular, prolongación del tejido pelvisubperitoneal (fig. 1-17).

Hacia arriba, partiendo del cuerpo uterino, tres elementos anatómicos hacen relieve en la serosa peritoneal formando sendas *aletas*: a) la *superior*, ocupada por la trompa, forma el mesosalpínx, b) la *anterior*, constituida por el ligamento redondo, y c) la *posterior*, compuesta por varios elementos, el ligamento uteroovárico, el ligamento mesovárico con la góndola y el ligamento tuboovárico.

Sólo la aleta superior, que forma la mayor parte del borde superior del ligamento ancho, llega hasta las proximidades de la pared pélvica; allí la trompa se acoda para volcar su pabellón sobre el ovario. Desde ese punto la pequeña porción restante está ocupada por los vasos uteroováricos y la terminación del ligamento suspensorio del ovario, cubiertos por un repliegue peritoneal.

Ligamentos redondos. Parten a la derecha e izquierda de la cara anterior del útero, en las cercanías de la inserción tubaria, se dirigen hacia adelante y afuera en busca de la pared anterior del abdomen, penetran en el conducto inguinal por su orificio profundo, al cual recorren, y terminan disociándose en numerosas fibras, en el tejido adiposo y denris del monte de Venus y labios mayores. Tienen una longitud de 12 a 15 cm y un grosor de 2 a 5 mm; están formados por fibras conjuntivoelásticas, algunas fibras musculares, vasos y nervios y se hallan revestidos en su trayecto abdominal por el peritoneo (fig. 1-15).

Ligamentos uterosacros. Desde su origen en la cara posterior del cérvix, a cada lado de la línea media, se dirigen hacia atrás pasando por las paredes laterales del recto y se pierden frente a las primeras vértebras sacras. Están constituidos por los manojos uterosacros resultantes de la condensación del tejido pelvisubperitoneal, por fibras musculares lisas y en gran parte por elementos nerviosos del ganglio hipogástrico, además de algunos vasos sanguíneos y linfáticos. El pliegue peritoneal que los cubre forma el límite superior del fondo de saco de Douglas (fig. 1-9).

Vagina

Es un órgano hueco, impar, muy elástico, con la forma de un tubo aplastado en sentido anteroposterior, de cavidad virtual por adosamiento de sus paredes, que presentan dos caras, una *anterior* y otra *posterior*, y dos bordes laterales. Las dimensiones de la vagina varían ampliamente aun dentro de los tamaños normales. Como término medio, mide entre 7 y 8 cm de longitud y 2,5 a 3 cm de ancho.

Por su extremo superior se inserta alrededor del cuello uterino, como ya hemos visto, formando así entre la vagina y el cuello un surco circular *pericervical* que se denomina *fondo de saco vaginal* o "fórnix", al cual topográficamente se lo divide en *anterior*, *laterales* y

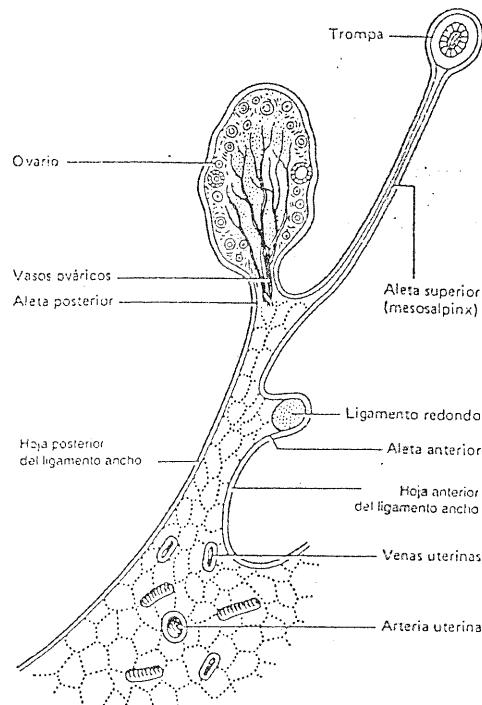


Fig. 1-17. Sección anteroposterior del ligamento ancho.

posterior, este último más profundo ya que el plano de inserción vaginal es oblicuo con respecto al eje cervical. Su extremo inferior se abre en la vulva mediante el orificio vulvovaginal (*introito*), que en la mujer virgen se halla parcialmente cerrado por la membrana himenial o *himen*.

La superficie interna de ambas caras vaginales presenta numerosos pliegues transversales y en sus líneas medias un pliegue longitudinal, las *columnas vaginales* (fig. 1-18). En la cara anterior, la columna vaginal, al llegar a su tercio superior, se bifurca y delimita con un pliegue transversal más alto, una superficie triangular lisa, llamada *triángulo de Paulick*, que corresponde exactamente al *triángulo vesical de Lieutaud*. Su extremo anterior termina en el *túberculo vaginal*.

El trayecto vaginal es oblicuo, ya que desciende de atrás hacia adelante (fig. 1-19) y sus relaciones anatómicas son de gran importancia. La pared anterior en sus dos tercios inferiores se relaciona con la uretra y el tercio superior con el trigono vesical. Entre la cara anterior de la vagina y los órganos urinarios se interpone una capa de tejido celular que los une, formando el *tabique vesicovaginal*, laxo, y el *uretrovaginal*, de consistencia más firme.

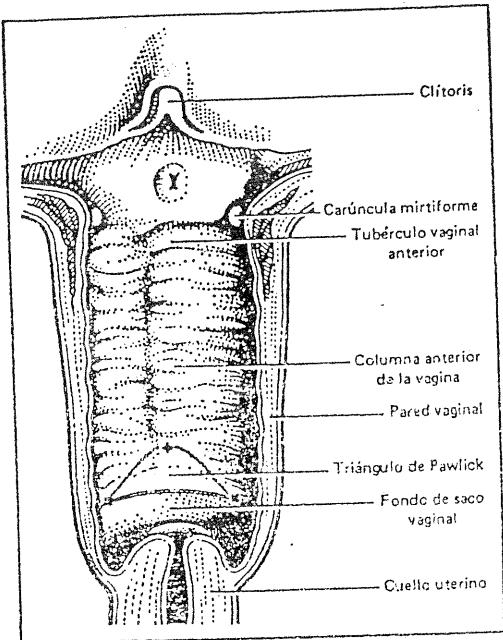


Fig. 1-18. Pared anterior de la vagina.

La cara posterior puede ser dividida en tres segmentos, tomando como referencia su relación con el músculo elevador del ano:

a) El segmento superior, situado arriba de este músculo, se halla en relación con el fondo de saco de Douglas, en una extensión de 1,5 a 2 cm.

b) El segmento medio, de poca altura, es el que por su vecindad está en contacto con el elevador del ano.

c) El segmento inferior se relaciona con el núcleo fibromuscular central del perineo que, en forma de cuña, lo separa del recto.

Los bordes laterales están vinculados en su tercio superior con el *paracolpos*, en el tercio medio con los *pilares del elevador del ano* y en el tercio inferior con el músculo *transverso profundo del perineo* y el *constrictor de la vulva* (véase más adelante).

Estructura. La vagina es una estructura tubular en la que se reconoce una capa interna, correspondiente a la mucosa de revestimiento, una capa media muscular y una externa fibrosa (fig. 1-20).

La *mucosa vaginal* está compuesta por un epitelio pavimentoso estratificado no queratinizado que asienta sobre un corion constituido por tejido conectivo denso. El epitelio vaginal se encuentra en una continua renovación por descamación de sus células superficiales, las cuales son remplazadas por la proliferación de las células basales, que van madurando a medida que progresan en el espesor del epitelio, hasta constituir células planas en la superficie.

En el epitelio pavimentoso vaginal se reconocen, desde la profundidad a la superficie, los siguientes estratos (fig. 1-21): a) *basal*, constituido por células cuboides o cilíndricas, de citoplasma basófilo, que asientan directamente sobre la membrana basal; b) *parabasal*, con dos o tres capas de células de núcleos vesiculosos y citoplasma más abundante; c) *intermedio*, formado por células redondeadas o poligonales, con abundante citoplasma claro, vacuulado y núcleos redondeados y vesiculosos; d) *superficial*, con células planas de núcleos picroníticos. Las células de los estratos intermedio y superficial contienen abundante glucógeno en su citoplasma. El epitelio pavimentoso vaginal es un efecto altamente sensible a los estímulos hormonales ya sea en las distintas etapas de la vida, desde la niñez

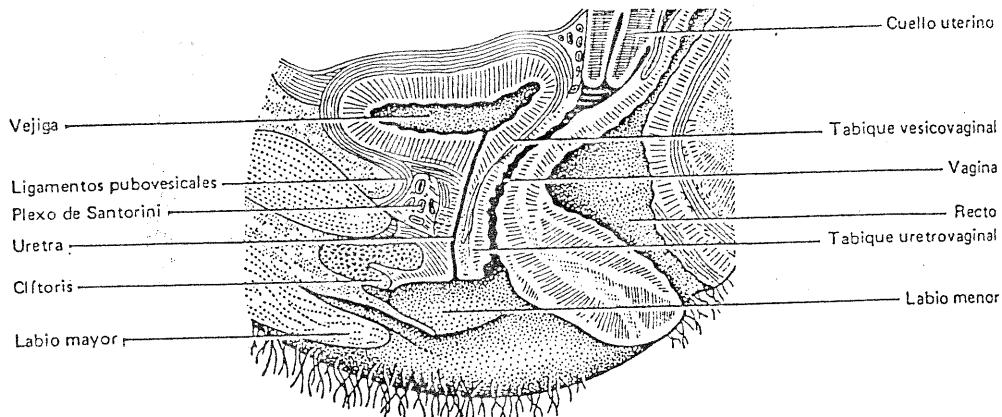


Fig. 1-19. La vagina y sus relaciones.

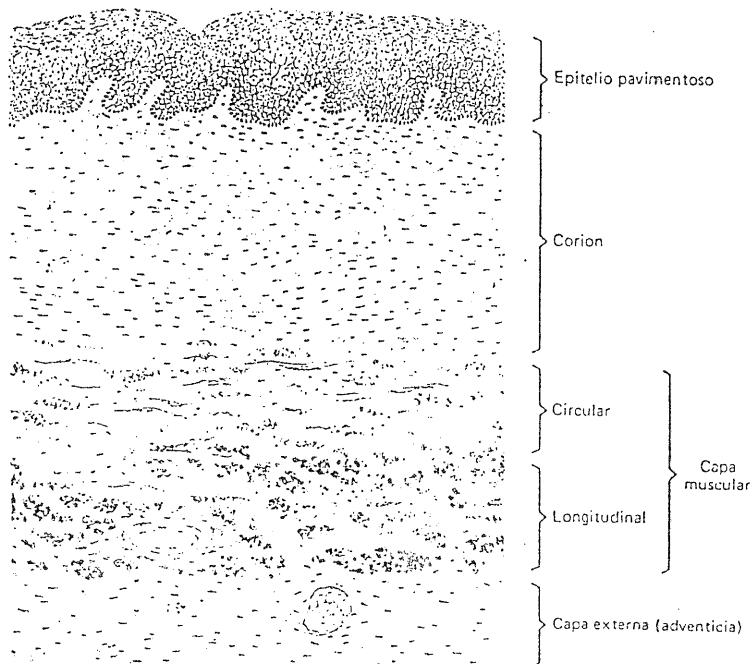


Fig. 1-20. Estructura de la vagina.

hasta la senectud, ya sea en distintos momentos del ciclo durante la época de actividad sexual. Estas modificaciones y su expresión citológica en el estudio de las células exfoliadas se describen en el capítulo correspondiente al ciclo sexual. La capa

media de la vagina está constituida por fibras musculares lisas, sistematizadas en una capa interna circular y una externa longitudinal.

La capa externa de la vagina corresponde a un tejido fibroso denso que se continúa con las fascias pélvicas.

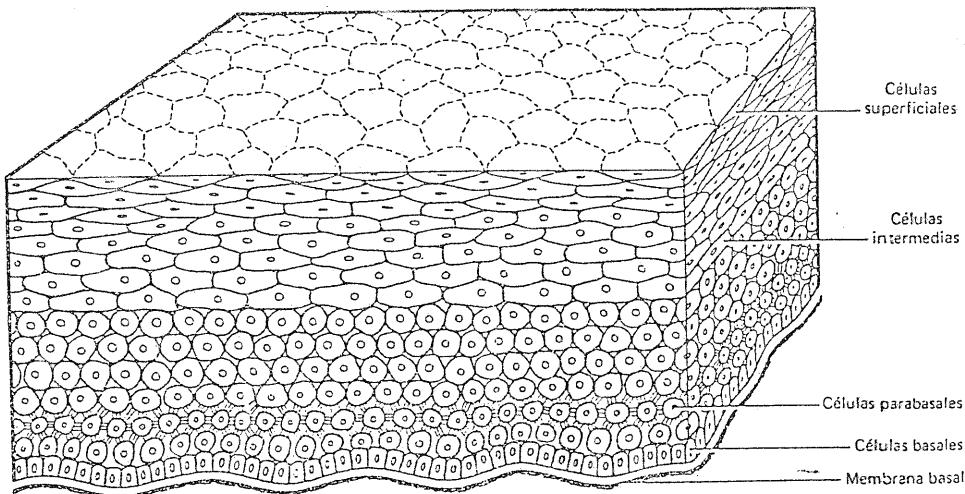


Fig. 1-21. Epitelio vaginal.

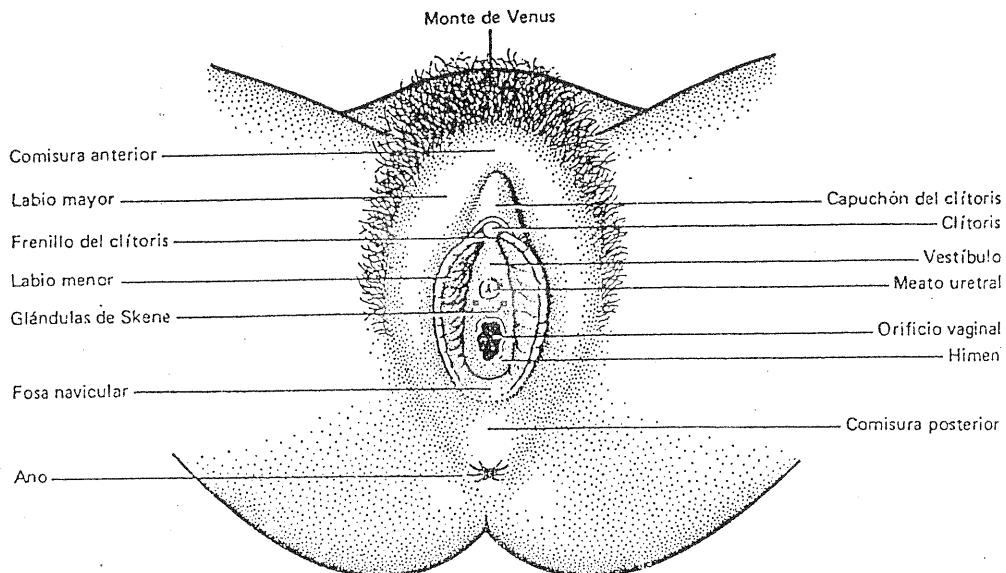


Fig. 1-22. Genitales externos femeninos. La vulva.

Vulva

Con este nombre se designa al conjunto de los órganos genitales externos (fig. 1-22), que se hallan constituidos por: a) repliegues cutaneomucosos, los labios mayores y menores; b) el espacio interlabial o hendidura vulvar; c) el aparato eréctil.

Por delante y arriba de las formaciones labiales se halla el *monte de Venus*, zona situada delante de la síntesis pubiana. Está constituida por un espeso panículo adiposo cubierto por piel que en la adolescencia se cubre de pelos gruesos y por lo general rizados; se halla limitada a ambos lados por los pliegues inguinales y arriba por el surco suprapúbico.

A) Formaciones labiales. 1) *Labios mayores*. Son dos repliegues cutáneos alargados, simétricos, de 7 a 8 cm de longitud por 2 a 3 cm de ancho y de un espesor variable habitualmente en relación con la adiposidad de la mujer. Por sus extremidades anteriores se unen formando la *comisura anterior*, que se continúa con el monte de Venus, y por las posteriores, poco pronunciadas, la *comisura posterior u horquilla*. Cada uno de ellos presenta dos caras, *externa e interna*. La primera se halla separada del muslo correspondiente por el surco genitocrural, mientras que la segunda se relaciona en parte con el labio menor homólogo, y cuando la vulva está cerrada, también con parte de la cara interna del labio mayor opuesto. Ambos labios, mayor y menor, están separados por el surco interlabial.

El revestimiento cutáneo de su cara externa presenta en su estrato basal cantidades variables de pig-

amiento melánico que dan una coloración más acentuada a la piel de esta zona. Son abundantes los folículos pilosos, así como las glándulas sebáceas y sudoríparas; estas últimas comprenden, además de las de tipo holocrino habitual, glándulas de tipo apocrino, que producen su secreción por decapitación del polo apical de las células; son características de los labios mayores y de la piel de la región perineal y axilar después de la adolescencia, por lo que algunos autores las consideran como verdaderas glándulas sexuales accesorias.

La cara interna es lisa, húmeda y de color rosado en su mitad superior; en cambio, la mitad inferior es muy semejante a la cara externa, pero con una pilosidad mucho menor.

La *base* de los labios mayores, o borde adherente, se confunde con las partes vecinas y se relaciona con las ramas isquiopubianas, mientras que su *borde inferior*, mucho más fino, es libre y está formado por la unión de las dos caras labiales (fig. 1-23).

En su espesor se hallan fibras musculares lisas y tejido adiposo; además, cerca de su base, una trama de fibras elásticas forma una bolsa o *saco elástico* ocupado por tejido adiposo, que se extiende desde la proximidad de la comisura en toda la longitud del labio mayor.

2) *Labios menores o ninfas*. Son dos repliegues cutáneos ubicados por dentro de los labios mayores. Sus dos caras, interna y externa, son lisas, rosadas, húmedas, revestidas por un epitelio de transición cargante de folículos pilosos y provistas de numerosas glándulas sebáceas. El espesor de los labios meno-

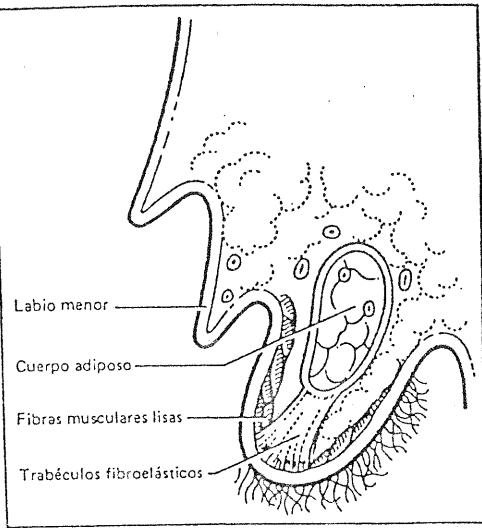


Fig. 1-23. Estructura del labio mayor.

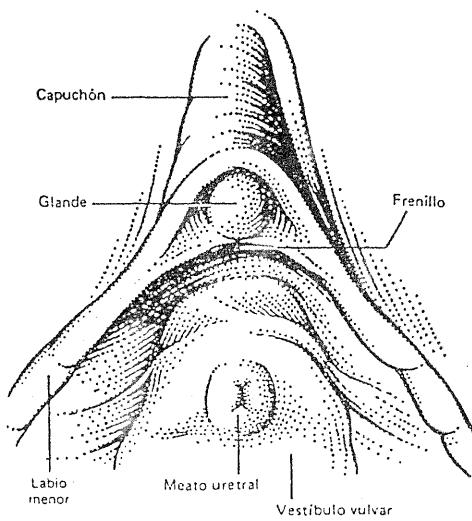


Fig. 1-24. Clitoris.

res está constituido por una malla de tejido conjuntivo, desprovisto de tejido adiposo.

La extremidad anterior de cada labio menor se divide en dos pliegues que, al unirse con los del labio opuesto, circunscriben al clítoris, formando la hendidura superior el *prepucio o capuchón* de este órgano y la inferior su *frenillo*, llamado así porque al fijarse en su cara inferior lo sujetaba y arquea hacia abajo (fig. 1-24). Su extremidad posterior, afilada, se pierde por lo general en la cara interna del labio mayor homolateral, pero cuando se prolonga hasta la comisura posterior y se une al del lado opuesto delimita una depresión, la fosita *návicular*. Si bien habitualmente los labios menores sólo se reconocen al separar los labios mayores, en algunas mujeres tienen dimensiones más importantes y pueden llegar hasta el borde de éstos o sobrepasarlos.

B) Espacio interlabial. Separando los labios vulvares se presenta a la observación una zona, compuesta por diversas formaciones anatómicas: a) *vestíbulo*, b) *meato uretral*, c) orificio vaginal inferior o *introito*, con el *himen* en la mujer virgen o con restos de él en la mujer desflorada, d) la desembocadura de las glándulas parauretrales de Skene, las pequeñas glándulas vestibulares de Huguier y las mayores de Bartholin, e) órganos eréctiles (fig. 1-25).

a) *Vestíbulo*. Es una pequeña superficie triangular ligeramente deprimida en sentido trasversal, limitada a sus lados por los labios menores y en su base por el orificio uretral y el borde anterior del introito, mientras que el vértice está ocupado por el clítoris. Su superficie es lisa y presenta pequeños orificios

correspondientes a la desembocadura de glándulas diminutas.

b) *Meato urinario*. Es un orificio de formato variable, redondeado, estrellado o en forma de hendidura. Situado en la línea media, a 2 cm aproximadamente detrás del clítoris, se lo observa a veces haciendo una ligera prominencia y otras una depresión, como hundido en la mucosa que lo rodea.

c) *Himen*. Insertado por su borde adherente en el límite vulvovaginal, se presenta como una membrana trasversal perforada (fig. 1-26); el *orificio himeal* es de dimensiones variables, lo que condiciona los distintos tipos de himen y sus anomalías: en collar, anular, semilunar, bilabiado, cribiforme, etc., hasta el raro caso de imperforación. En las primeras relaciones sexuales el himen suele desgarrarse y ocasiona por lo general una pérdida sanguínea escasa, pero en alguna oportunidad puede ser abundante. En circunstancias excepcionales el himen se desgarra, dada su tolerancia, en el momento del parto.

d) *Orificios glandulares del vestíbulo*. En las proximidades del meato uretral se puede observar en la mayoría de las mujeres dos orificios, uno en cada lado, que corresponden a la desembocadura de los conductos excretores de las glándulas *parauretrales de Skene*.

Entre las glándulas vestibulares propiamente dichas se distinguen las *menores*, o de *Huguier*, que son pequeñas glándulas mucosas del revestimiento vestibular, y las *mayores*, más conocidas con el nombre de glándulas de *Bartholin*, situadas cada una de ellas en la zona posterolateral del introito, entre las

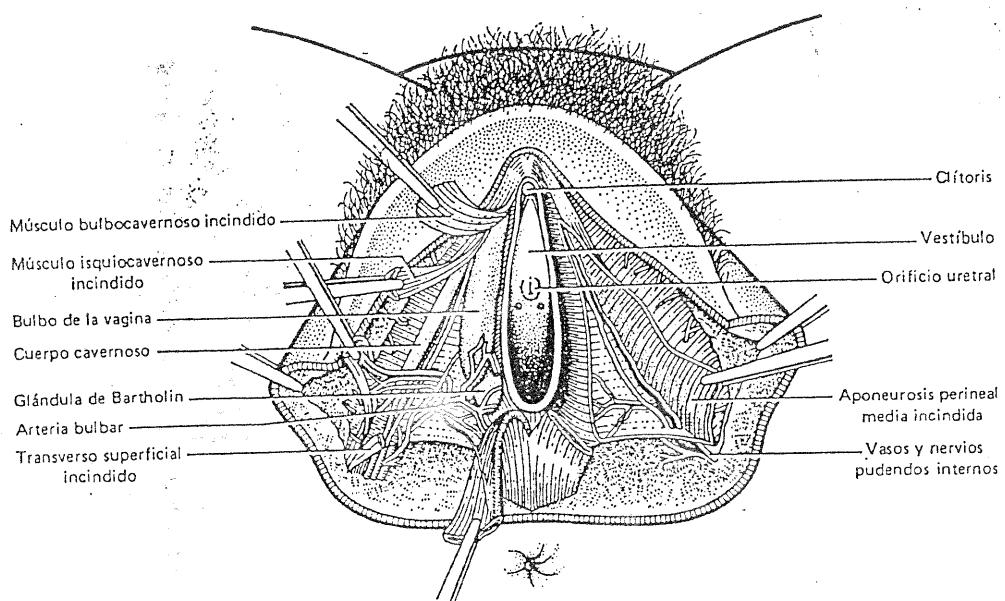


Fig. 1-25. Estructura de la vulva. Glándula de Bartholin y formaciones eréctiles vulvares.

aponeurosis perineales superficial y media (fig. 1-25). La glándula de Bartholin es de forma ovoidea, algo aplanaada, de 10 a 15 mm de largo por 8 a 10 mm de ancho; su cara interna se relaciona con la vagina y la externa, en su parte anterior, con el bulbo vaginal, cubierto a su vez por el músculo constrictor, y en la parte posterior, directamente con los fascículos de este mismo músculo. El conducto excretor de la glándula, de 1 a 2 cm de largo, se dirige hacia adelante y adentro para desembocar en el *surco ninfomimetal*, aproximadamente en la unión de su tercio posterior con el medio. Son glándulas de tipo mucíparo.

C) Formaciones eréctiles. Están constituidas por el clítoris y los bulbos vestibulares (fig. 1-25).

1) El *clítoris*, situado en la parte anterosuperior de la vulva, es el homólogo del pene en el hombre. Se origina en las *raíces* o *cuerpos cavernosos*, que siguen el trayecto de las ramas isquiopubianas, donde se insertan; dirigidas hacia adelante, convergen en la línea media y se adosan para formar el *cuerpo clitoridiano*, ímpar y medio, que después de un corto trayecto se acoda por delante de la sínfisis y se inclina hacia abajo. Está sostenido por un ligamento suspensor que lo fija a la sínfisis pubiana. La porción vulvar del clítoris se halla

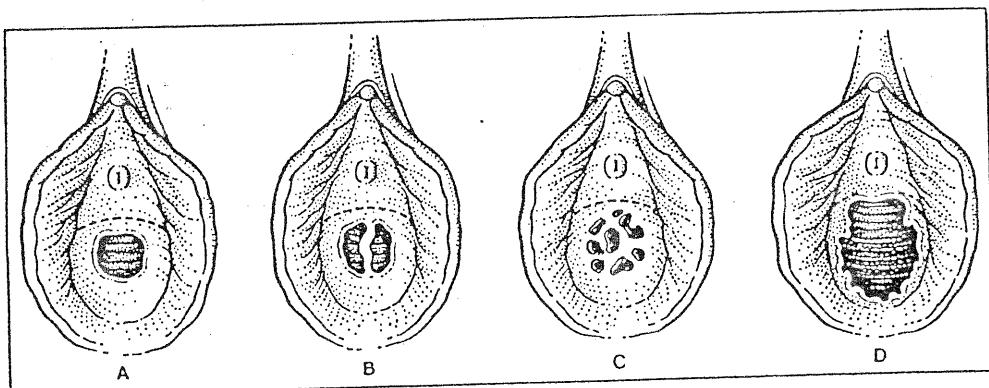


Fig. 1-26. Distintos tipos de himen. A, anular; B, tabicado; C, cribiforme; D, después de la desfloración.

constituida por el cuerpo que tiene forma cilíndrica y termina en un nódulo fibroso, el *glande* del clítoris.

Mide en su totalidad de 6 a 7 cm, de los cuales algo más de la mitad corresponde a las raíces y el resto al cuerpo.

La parte oculta, o sea, las raíces y la parte posterior del cuerpo clitorídeo, está ubicada encima de los labios mayores y en relación con la pelvis ósea, mientras que la porción libre aparece circunscrita por los dos repliegues del extremo anterior de las ninfas, como ya hemos visto.

2) *Bulbos vestibulares o de la vagina*. Son dos formaciones eréctiles, desarrolladas a derecha e izquierda de la uretra y vagina, de 3 a 4 cm de longitud y 1 a 1,5 cm de ancho; cada una de ellas presenta una cara superior, en contacto con la aponeurosis media perineal, y otra inferior, cubierta por el músculo bulbocavernoso; a su vez sus extremos anteriores se unen en la línea media, en la región vestibular, entre el meato y el clítoris, y las posteriores se ponen en contacto con las glándulas de Bartholin.

Restos embrionarios asociados al aparato genital de la mujer

Diversos vestigios de formaciones embrionarias se pueden observar en las vecindades de los órganos genitales (fig. 1-27); ellas son: el cuerpo de Rossmüller o epóforo, el paraoóforo, el conducto de Gartner y la hidáptida de Morgagni.

El *cuerpo de Rossmüller* se halla incluido en el espesor del mesosalpín; está compuesto por 12 a 20 conductillos muy flexuosos que, partiendo del hilio ovárico, terminan en un colector común situado por debajo de la trompa, cerrado en sus dos extremidades. Este conjunto de tubos, con aspecto de peine, puede ser visto por trasparencia en el mesosalpín. Mide 3 a 4 cm de ancho y 1 a 2 cm de alto, y representa la parte sexual del cuerpo de Wolff y la parte superior de su conducto excretor.

El *paraoóforo* comprende un grupo de granulaciones y canalículos atróficos situados por dentro del cuerpo de Rossmüller y corresponden a la porción urinaria del cuerpo de Wolff.

El *conducto de Gartner* parte del paraovario y se dirige hacia dentro y abajo para penetrar en el parénquima del cuello uterino y recorrerlo en toda su longitud y luego descender por los costados de la vagina hasta el himen, donde se incurva y termina cerca de su borde libre. De este conducto muchas veces sólo persisten fragmentos. Es un vestigio de la porción distal del conducto de Wolff.

La *hidáptida de Morgagni* es una vesícula insertada por un pedúnculo más o menos largo en una de las franjas del pabellón tubario o sus vecindades, que por lo general tiene un tamaño no mayor de una uva pequeña. Sería un resto del extremo céfálico del conducto de Müller.

ESTATICA DEL APARATO GENITAL

Los órganos que forman el aparato genital femenino mantienen su posición gracias a la acción combinada, sinérgica, de diversos elementos musculares, ligamentosos y fasciales, que en conjunto constituyen su aparato de *fijación*, al cual se lo subdivide con fines didácticos, dada su manera de actuar, en medios de *sostén* y medios de *suspensión*, sin que ello implique su independencia, pues al contrario la lesión de cualquiera de sus partes repercutirá en las restantes. Intervienen además en este mecanismo el efecto de la *presión intraabdominal* y el *tonismo uterino* (véase capítulo 20).

Estructuras musculoaponeuróticas pelvianas relacionadas con el aparato genital

La pelvis se abre hacia arriba en la cavidad abdominal, mientras que hacia abajo está cerrada por la conjunción de elementos musculares y aponeuróticos que constituyen el *piso pélvico* y el *perineo*.

Piso de la cavidad pélvica. Está formado por los músculos elevadores del ano y los isquiococcígeos, los cuales componen el *diafragma pélvico principal* (figs. 1-28 y 1-29).

a) *Elevador del ano*. Es un músculo laminado, delgado, par y simétrico, que presenta dos porciones. La *externa* o *lámina* se inserta por delante, partiendo

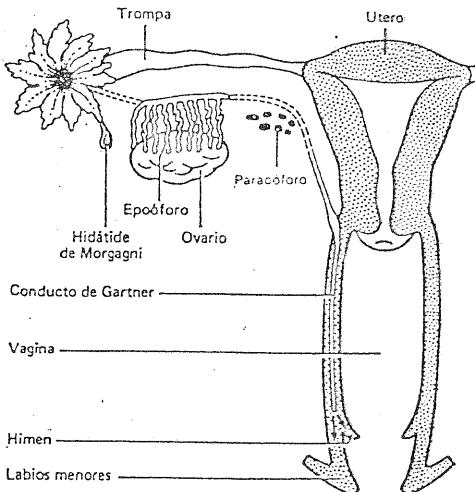


Fig. 1-27. Restos embrionarios en el ligamento ancho y en la vagina.

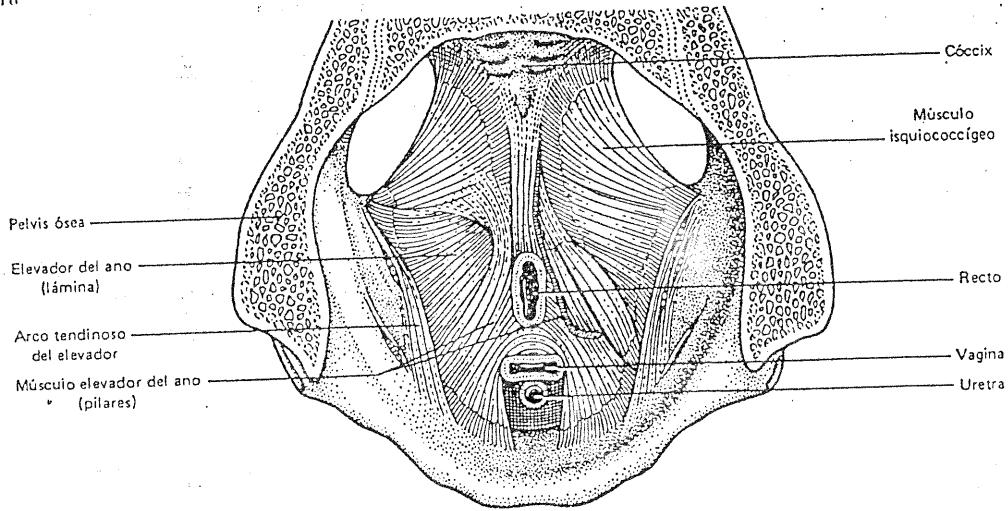


Fig. 1-28. Piso de la cavidad pelviana visto desde arriba.

a 1 cm de la sínfisis pubiana, en las ramas descendente y horizontal del pubis; a los lados, en un arco tendinoso de la aponeurosis del músculo obturador, y por detrás, en la cara interna de la espina ciática. Los fascículos musculares se dirigen desde su inserción hacia atrás siguiendo un plano descendente. La mayoría de ellos se entrecruzan en la línea media con los del lado opuesto, detrás del recto, mientras

que los posteriores se fijan en los bordes del cóccix. La porción *interna* o pilares del elevador está constituida por los manojos puborrectales, que se fijan también en las ramas pubianas, y desde allí se dirigen hacia atrás, cruzan lateralmente la vagina y al llegar al recto sus fibras prorrectales se entrecruzan, no así las más externas; luego ambas se hacen descendentes y se mezclan con las fibras longitudinales del

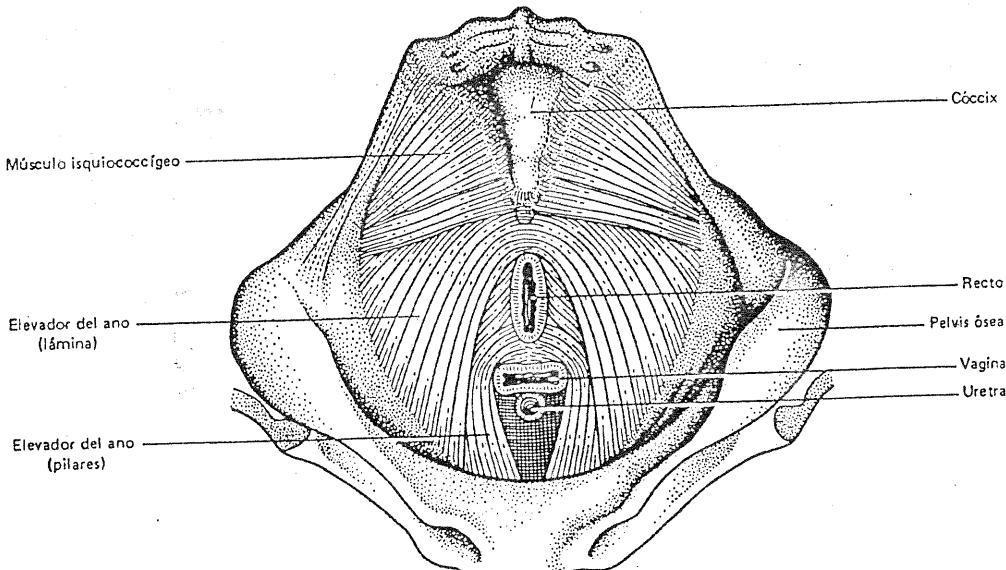


Fig. 1-29. Piso de la cavidad pelviana visto desde abajo.

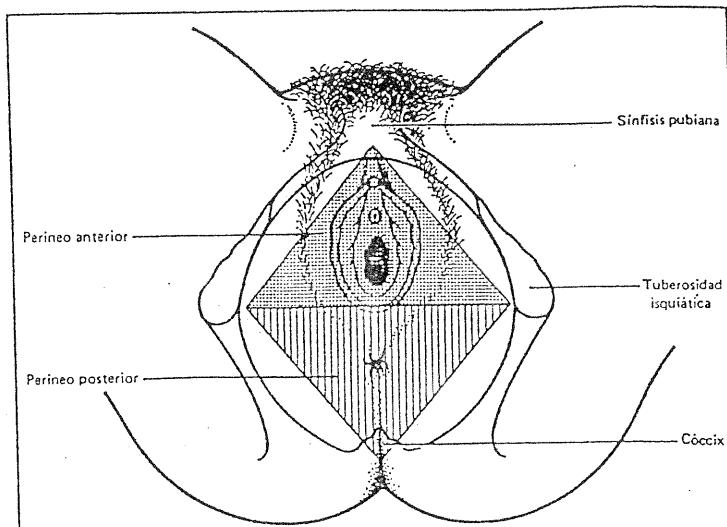


Fig. 1-30. Perineo de la mujer en posición ginecológica.

recto para terminar en la cara profunda de la piel del ano.

En la línea media los manojos puborrectales no están en contacto con los del lado opuesto, sino que delimitan un espacio denominado *hendidura urogenital*, lugar de paso de la uretra y vagina hacia el exterior.

b) Músculo isquiococcígeo. Situado detrás del elevador, de forma triangular, aplanado, se inserta en la espina ciática y el ligamento sacrociático menor; allí, ensanchándose, se dirige hacia dentro y se fija en el borde del cóccix.

Las caras superiores de los músculos elevadores del ano e isquiococcígeos están cubiertas en toda su extensión por una hoja aponeurótica pélvica; la cara inferior del elevador del ano forma con el músculo obturador interno un espacio llamado *fosa isquiorectal*, ocupada por tejido adiposo.

Perineo

Es el conjunto de partes blandas situadas por debajo del diafragma pélvano. Su límite superior está constituido por la cara inferior de los elevadores del ano y el límite inferior a ambos lados por los pliegues genitocrurales y los bordes internos de los glúteos mayores, hacia adelante por la sínfisis pubiana y hacia atrás por el cóccix.

Topográficamente, estando la mujer de pie, el perineo es sólo el espacio estrecho que media entre la cara interna de los muslos, el monte de Venus por delante y el cóccix por detrás; en cambio, se ofrece en toda su extensión cuando la mujer se coloca en

posición ginecológica, o sea, en decúbito dorsal con los muslos flexionados y separados. Presenta entonces la forma de un rombo cuyo eje mayor es antero-posterior (fig. 1-30), y de los cuatro ángulos, el anterior está situado en el borde inferior de la sínfisis pubiana, el posterior en el extremo del cóccix y los dos laterales en las tuberosidades isquiáticas. El diámetro trasversal divide al perineo en dos regiones triangulares, *anterior* y *posterior*, de aspecto y características muy desiguales.

El perineo anterior, que se halla por delante de la línea bisiquiática, está constituido por las partes blandas situadas por debajo del diafragma pélvano. En su mayor extensión se encuentra ocupado por el extremo distal del aparato urogenital y las estructuras que lo rodean conformando la vulva. Superficialmente, el contorno del perineo anterior delimita un triángulo de vértice anterior, la sínfisis pubiana, una base, la línea bisiquiática, y los lados por los surcos genitocrurales que lo separan de la raíz de los muslos.

Por otra parte, el perineo anterior, en un corte frontal, se puede dividir en tres segmentos (fig. 1-31). El *superior*, que es la prolongación de la fosa isquiorrectal, tiene el aspecto de una pequeña hendidura cuya cara interna la constituye la aponeurosis del elevador del ano; la externa, la parte lateral de la pelvis ocupada por el músculo obturador, y su cara inferior, la aponeurosis perineal media. El segmento *medio* lo compone la aponeurosis perineal media formada por dos hojas, una superior, delgada, y una inferior, gruesa, resistente; entre las dos hojas se encuentran el músculo trasverso profundo del perineo y los manojos musculares estriados (esfínter estriado) que rodean a la

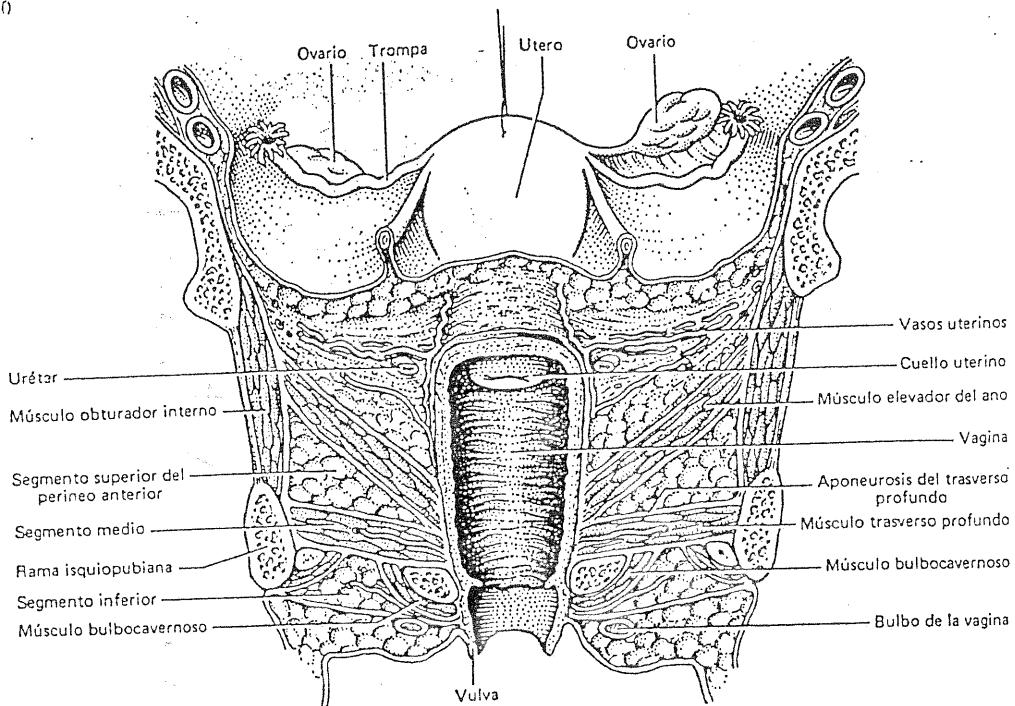


Fig. 1-31. Relaciones del aparato genital femenino con las estructuras pélvicas.

uretra. A este sector medio, el más importante de las estructuras perineales, se lo conoce con el nombre de *diáfragma urogenital o accesorio*.

El segmento inferior o superficial del períneo está formado por los músculos y aponeurosis perineales superficiales. La aponeurosis superficial es una túnica fibrosa muy delgada que se extiende desde las ramas isquiopubianas hasta el núcleo fibroso central del períneo, continuándose con la aponeurosis perineal media.

Músculos profundos del períneo anterior

Tráveso profundo. Es un músculo pequeño, aplanado, triangular, que se extiende desde la cara interna del isquion hasta el núcleo central del períneo; su cara inferior está revestida por la aponeurosis perineal media. Este plano fibromuscular cierra por debajo la hendidura o hiato urogenital, que circunscriben los pilares del elevador del ano.

Esfinter estriado de la uretra. Si bien cumple una función esfinteriana, no es un verdadero esfinter. Es un manguito muscular de aproximadamente 2,5 cm formado por fibras estriadas, unas circulares, otras arciformes, que se insertan en las caras laterales de la vagina y en el núcleo fibroso central del períneo.

Músculos superficiales del períneo anterior

En esta región se hallan simétricamente ubicados los músculos tráveso superficial, isquiocavernoso y bulbocavernoso (fig. 1-32), además de algunas formaciones inconstantes y por lo tanto de poca importancia.

a) **Tráveso superficial.** Por lo general poco desarrollado, se inserta en la tuberosidad isquiática y se extiende hacia dentro hasta el rafe anovulvar; algunas de sus fibras se prolongan con las del músculo del lado opuesto o con las del bulbocavernoso y del esfinter externo del ano.

b) **Isquiocavernoso.** Se inserta en el isquion y se dirige hacia adelante y adentro, cubriendo la raíz del cuerpo cavernoso de su lado; sus fascículos externo y medio terminan en la raíz del clítoris, y el interno, uniéndose con el del lado opuesto, en el ángulo del cuerpo clitorídeo.

c) **Bulbocavernoso o constrictor de la vagina.** Es un músculo que, con su homólogo del otro lado, rodea el orificio inferior de la vagina y la parte terminal de la uretra. Desde el rafe anovulvar se dirige hacia adelante, cubre a la glándula de Bartholin y al bulbo vestibular y termina en dos lengüetas que se insertan en el dorso del clítoris y en su ligamento suspensorio.

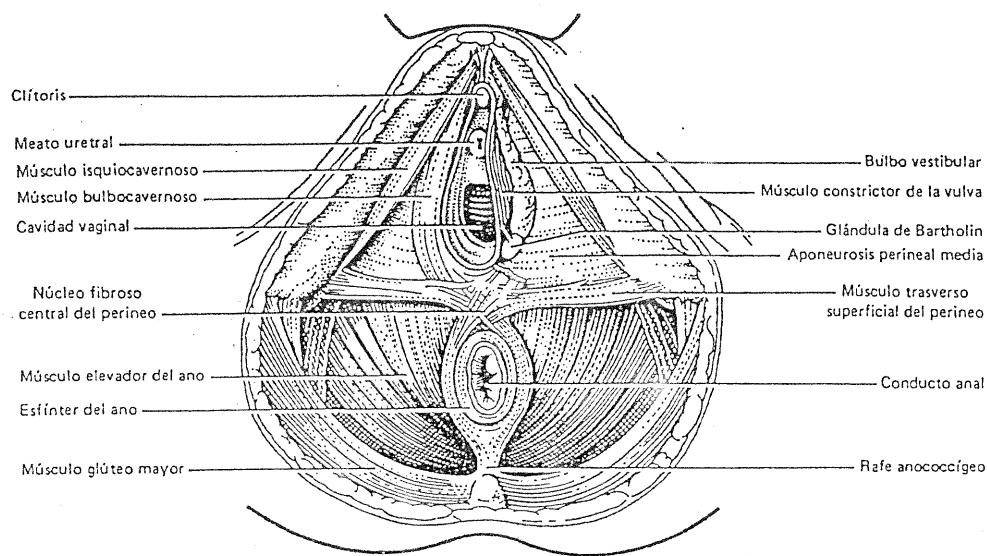


Fig. 1-32. Músculos superficiales del perineo.

El músculo constrictor de la vulva o vagina es un fino anillo muscular situado sobre el borde interno del bulbocavernoso y glándula de Bartholin; se inserta en el núcleo fibroso central del perineo, y por delante, en el borde anterior del introito.

Plano superficial del perineo anterior. Está formado por la piel y el tejido celular, vasos y nervios superficiales (fig. 1-33).

Con respecto al perineo posterior, o sea, la parte del perineo situada detrás de la línea bisipectoral, en él se hallan el orificio anal, su esfínter y la parte terminal del recto y lateralmente las fosas isquorrectales, espacio ocupado por tejido celuloadiposo.

El *esfínter estriado del ano* está constituido por fibras circulares en forma de anillo que, por su dis-

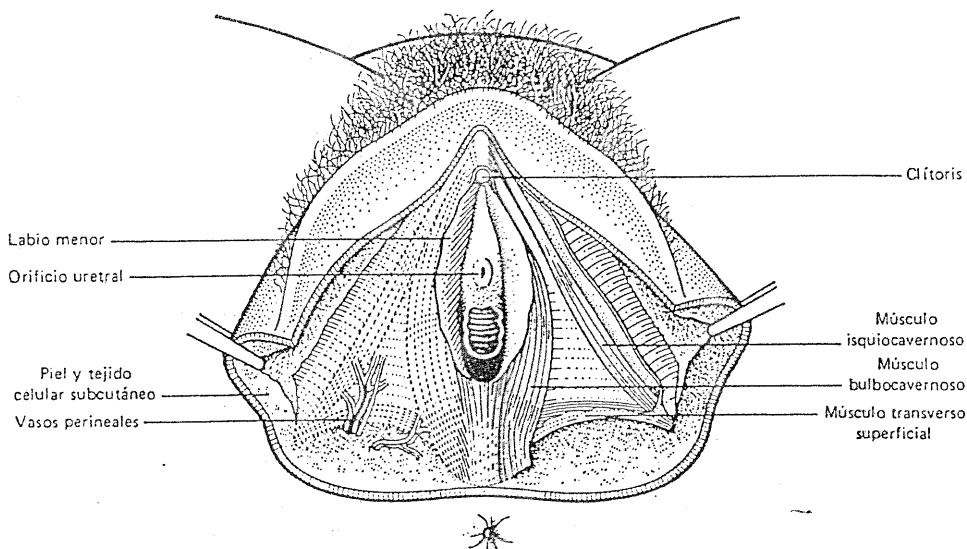


Fig. 1-33. Músculos superficiales del perineo anterior.

posición, se diferencian en dos fascículos, *profundo* y *subcutáneo*.

Con el nombre de *períneo ginecológico* se designa a la región situada en el *períneo posterior*, comprendida entre la horquilla vulvar y el ano; es una formación cuneiforme, conjuntivomuscular de base inferior (extendida entre los límites citados) y cuyo vértice se halla en el extremo inferior del tabique rectovaginal. En esta *cuña perineal* se entrecruzan las fibras musculares provenientes del esfínter estriado del ano, de los trasversos superficial y profundo, del bulbocavernoso y los extremos posteriores de los manojoes puborrectales del elevador del ano.

Espacio pelvisubperitoneal. Ligamentos.

Fascia endopelviana

Está situado entre las paredes óseas y musculares laterales de la pelvis, el piso pelviano y el peritoneo que cubre las vísceras pelvianas. El espacio pelvisubperitoneal se halla ocupado por un tejido fibroadiposo que presenta a su vez condensaciones regionales. Estas, centradas alrededor del cuello uterino y la bóveda vaginal, se dirigen hacia fuera en forma radiada para fijarse en las paredes pelvianas, constituyendo en conjunto el *retículo uterino*, elemento de gran importancia como suspensor de los órganos genitales (fig. 1-34). Este retículo presenta zonas de mayor concentración con forma de haces o

ligamentos, que en pares se dirigen desde el istmo uterino hacia adelante, lateralmente y hacia atrás.

Los manojoes anteriores se insertan en la cara anterior del cuello uterino y la bóveda vaginal, pasan por debajo de la vejiga y se extienden hasta la cara posterior del pubis, donde se fijan. A esta estructura ligamentosa se la denomina *parametrio anterior* o *ligamento pubovesicouterino*. Las bandas de tejido conjuntivo que van desde la vejiga hacia el cuello uterino son conocidas con el nombre de *pilares de la vejiga*.

Los manojoes laterales, situados en la base del ligamento ancho, se dirigen hacia fuera y atrás fijándose en la aponeurosis pélvica; se los designa con diversos nombres: *parametrio lateral*, *ligamentos cardinales de Koks*, *ligamento de Mackenrodt* o *vaina de la hipogástrica de Delbet*.

Los haces posteriores, orientados hacia atrás, siguen por la base de los ligamentos uterosacros formando parte de ellos, bordean las caras laterales del recto y terminan en el sacro.

Fascia endopelviana. Es continuación de la fascia endoabdominal, que al llegar al estrecho superior de la pelvis se divide en dos láminas, una *parietal*, que cubre a los músculos de la pared pelviana fusionándose con sus fascias propias, y otra *visceral*, que penetra en el espacio pelvisubperitoneal y tapiza el útero, recto y vagina.

La fascia propia de la vagina, al fusionarse con las correspondientes de la vejiga y el recto, forma los fuertes tabiques fasciales *vesicovaginal* y *rectovaginal*.

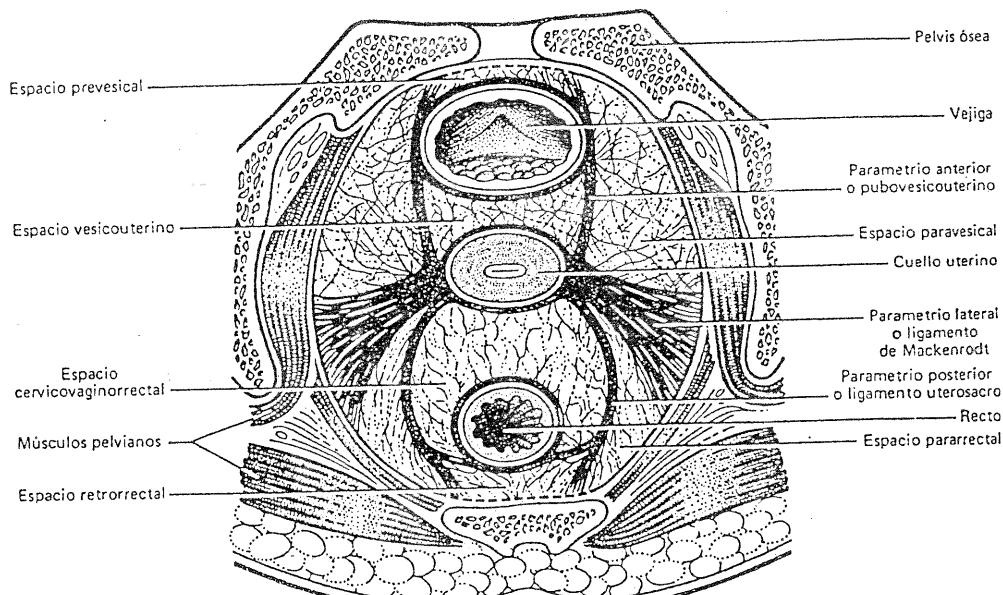


Fig. 1-34. Retículo perineal.

nal, verdaderos soportes que mantienen la estética de los respectivos órganos.

Resumiendo: La estética del aparato genital femenino no es preservada por la acción conjunta de varios factores: aparato de fijación, tono uterino (que mantiene al útero en anteverosflexión) y presión intraabdominal (que actuando sobre la cara posterior del útero hace que su cara anterior se ponga en contacto con la vejiga).

El aparato de fijación es el factor más importante para que el aparato genital conserve su posición normal. Por su manera de actuar se lo suele dividir en aparato de suspensión y aparato de sostén.

Forman parte del aparato de suspensión el retículo uterino y las fascias endopelvianas.

Integran el aparato de sostén o de apoyo el diafragma pelviano (músculos elevador del ano e isquio-coccígeo), el diafragma urogenital (músculo trasverso profundo del perineo y sus aponeurosis) y la cuña perineal o núcleo fibroso central del perineo, intrínseca estructura integrada por elementos fibromusculares provenientes de casi todos los músculos pelvianos antecitados.

Irrigación del aparato genital de la mujer

Arterias. El aparato genital de la mujer recibe su mayor aporte sanguíneo por ramas de la arteria hipogástrica (fig. 1-35).

Del tronco anterior de este vaso nace la arteria uterina, que presenta tres porciones: a) Parietal, que se dirige hacia adelante y abajo en la parte lateral de la pelvis; en su trayecto no emite ramos importantes. El uréter pasa por dentro de la arteria. b) La por-

ción trasversa, de aproximadamente 3 cm de longitud, trascurre por la base del ligamento ancho, en dirección al útero, y se cruza con el uréter por delante de él; este cruzamiento se efectúa aproximadamente a unos 20 mm del cuello y 10 a 15 mm por arriba del fondo de saco lateral de la vagina. A poco de producido el cruceamiento con el uréter, la arteria se acoda formando el *cayado* de la uterina, para dirigirse hacia arriba por el borde lateral del útero. En su porción trasversal da importantes ramos: vesicales inferiores, uretéricos, finos ramos peritoneales y cervicovaginales (estos últimos irrigan el tercio superior de la vagina).

c) En su trayecto ascendente la arteria se hace muy flexuosa y suministra ramas colaterales para el cuello y el cuerpo; en las paredes de este último se ramifica en una capa miovascular, pues las arteriolas se hallan rodeadas por fibras musculares uterinas (ligaduras vivientes de Pinard).

Al final de su trayecto la arteria uterina, en las proximidades de la trompa, se divide en dos ramas terminales: la *rama del fondo* se distribuye por el cuerno correspondiente y el fondo uterino, y la *tubárica interna* se anastomosa con la arteria ovarica de su mismo lado.

Desprendida también de la hipogástrica, la arteria vaginal larga irriga los dos tercios inferiores de la vagina, particularmente su pared posterior (figs. 1-35 y 1-36); las ramas anteriores y las posteriores se anastomosan entre sí y forman dos arterias longitudinales que van desde el cuello uterino hasta la vulva, por el medio de cada cara vaginal (arteria ácigos de la vagina).

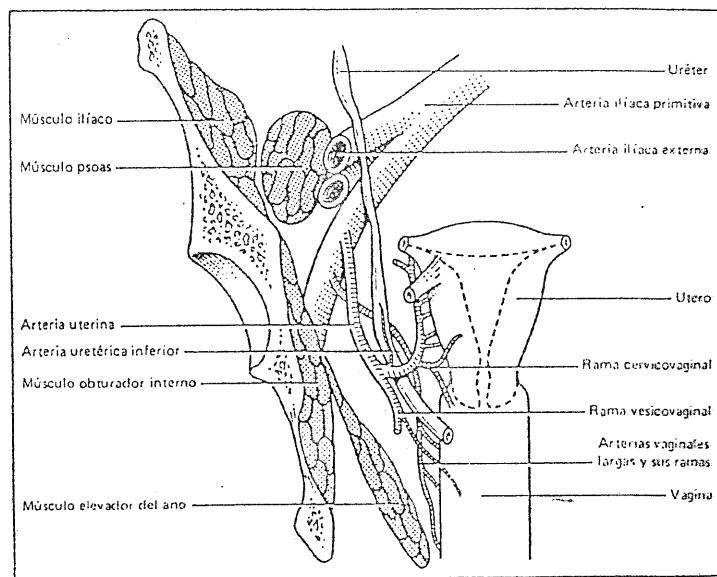


Fig. 1-35. Irrigación de los genitales internos femeninos.

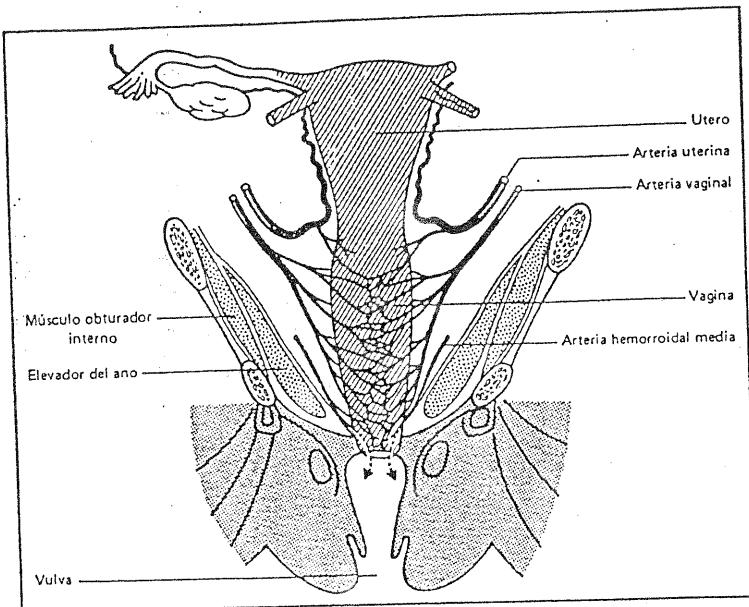


Fig. 1-36. Irrigación de los genitales internos femeninos.

La arteria *pudenda interna*, lo mismo que la anterior, se origina en la hipogástrica y proporciona las ramas *perineal superficial* y *perineal profunda*, que irrigan el perineo y la vulva; además emite la arteria *cavernosa* y su rama terminal, la *dorsal del clítoris*, para los órganos eréctiles.

Otra de las ramas de la hipogástrica, la *hemorroidal media*, irriga el extremo inferior de la cara posterior de la vagina (fig. 1-36).

Por otra parte, la arteria *uteroovárica* (fig. 1-37), rama de la *aorta*, al llegar al borde externo del ligamento ancho penetra en el ovario y da una rama

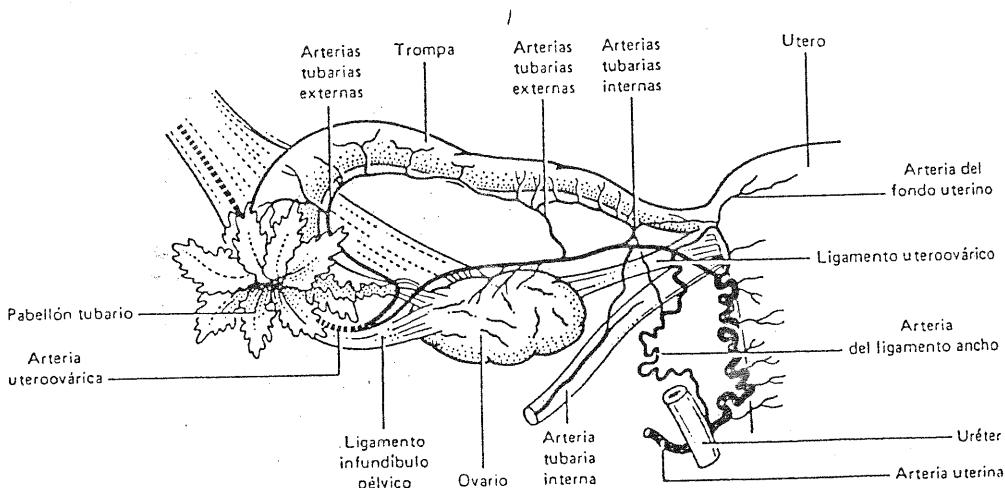


Fig. 1-37. Vascularización del ovario y la trompa.

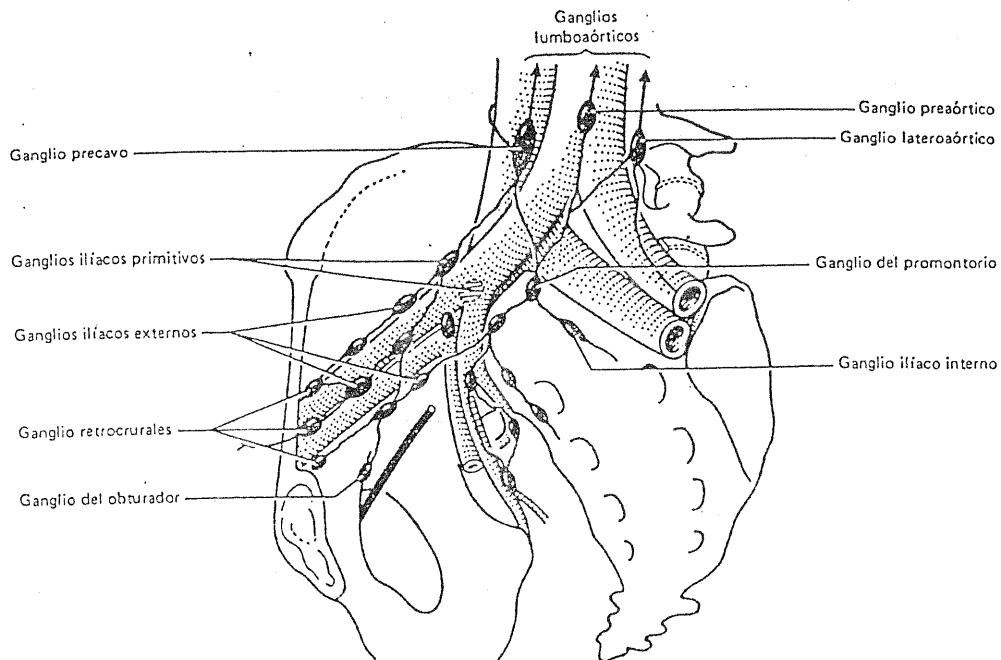


Fig. 1-38. Ganglios linfáticos pelvianos.

colateral, la *tubaria externa*. Las arterias uteroovárica y uterina se anastomosan por inosculación, formando un arco arterial ubicado en el mesosalpínx.

Frecuentemente una pequeña arteria nacida de la epigástrica o de la funicular recorre el ligamento redondo y se anastomosa con las ramas terminales de la uterina.

De la arteria *femoral* se desprende la *pudenda externa*, que irriga parte de los labios vulvares.

Venas. La mayoría de las venas que proceden de los órganos genitales constituyen numerosos plexos antes de descargar su contenido en las importantes venas colectoras que acompañan a sus arterias homónimas, para finalmente formar por confluencia con otras venas *viscerales y parietales*, intrapelvianas y extrapelvianas, la vena *hipogástrica*.

A) El sistema *visceral* está compuesto por una red vascular que nace en el espesor de los órganos pelvianos, forma luego plexos que se anastomosan entre sí y termina en los siguientes pedículos:

1) Las venas *uterovaginales* se originan en los plexos uterino y vaginal que, en realidad, dadas sus íntimas vinculaciones, forman una unidad a cada lado de los órganos de donde proceden; estos plexos se anastomosan adelante con los *vesicales*, que a su vez están en conexión con el de *Santorini*, hacia atrás con los *hemorroidales* y hacia arriba con el *pampiniforme*.

2) Las venas *uteroováricas* son el resultado de las provenientes del fondo uterino, de la trompa y del ligamento redondo, que con las redes venosas del ovario componen el *plexo pampiniforme* (fig. 1-15). A la derecha terminan en la vena cava inferior y a la izquierda en la vena renal de ese lado.

3) Las venas *hemorroidales medias* evacuan la sangre procedente de la parte superior de la ampolla rectal, de los músculos elevadores del ano y de parte del plexo vaginal.

4) Las venas *vesicales* derivan del plexo de Santorini, del vesical y sus conexiones con el vaginal y el hemoroidal.

5) Algunas venas superficiales de la vulva desembocan en la *safena interna* y en la *femoral*.

B) En cuanto a las venas *parietales*, nos interesan las *pudendas internas* que derivan la sangre proveniente del perineo y genitales externos, mediante las venas perineales superficiales y profundas, las hemorroidales inferiores y su anastomosis con la obturatriz.

Linfáticos. Los linfáticos de los distintos territorios del aparato genital forman una complejísima red a causa de las numerosas anastomosis que los comunican entre sí, hecho muy importante en el caso de infecciones o de tumores carcinomatosos.

Los linfáticos del *ovario* provienen de una sutil

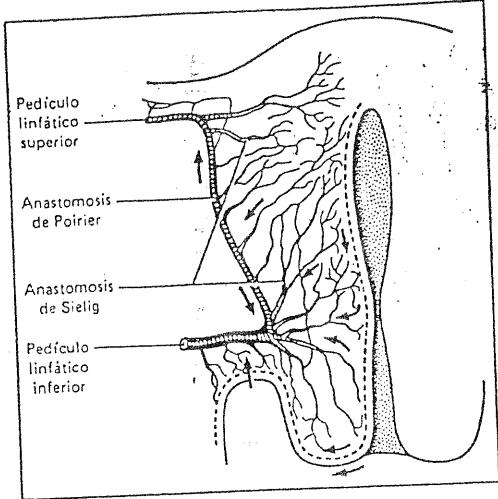


Fig. 1-39. Ganglios linfáticos uterinos. (Según V. Franque.)

red perifolicular que se condensa en la región medular para formar pequeños troncos que, en número de cinco o seis, acompañan al pedículo vascular utero-ovárico y llegan a los ganglios *lumboaórticos* (fig. 1-38).

Los de la *trompa* nacen en las túnicas del conducto y luego, en dos o tres troncos, se unen en el mesosalpinx con los provenientes del útero y del ovario para terminar también en los ganglios *lumboaórticos*.

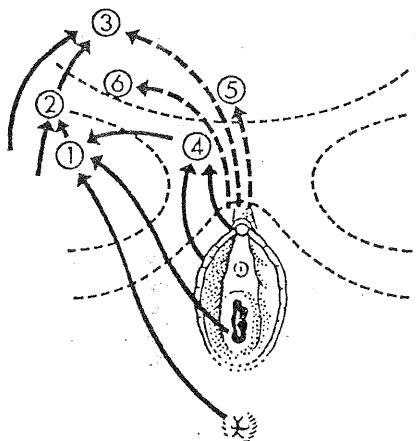


Fig. 1-40. Ganglios linfáticos vulvoperineales. 1, ganglios inguinales superficiales; 2, ganglios inguinales profundos; 3, ganglios iliacos; 4, plexo presinfisario; 5, plexo retro-sinfisario; 6, ganglios obturadores.

En el *útero*, los linfáticos, que proceden de sus túnicas estructurales, forman en la superficie exterior del órgano una red colectora periuterina única pero en la que pueden distinguirse dos partes, la red corporal y la cervical. Los linfáticos de la mitad superior del cuerpo y del fondo se reúnen en varios troncos constituyendo el *pedículo linfático superior*, que corre por debajo de la trompa a lo largo de los vasos uteroováricos; al llegar a la pared pelviana se dirigen hacia arriba, y en las vecindades del riñón desembocan en los ganglios lumboaórticos juntamente con los del ovario y la trompa, sin anastomosarse en su trayecto.

Desde cada cuerno uterino parte un pequeño pedículo linfático *anterior*, que sigue a las venas del ligamento redondo y va hacia los ganglios inguinales superficiales.

Los linfáticos del cuello, con los inferiores del cuerpo y los de la bóveda vaginal, configuran el *pedículo linfático inferior*, el más importante de todos; transcurriendo por la base del ligamento ancho y siguiendo los vasos uterinos terminan en los grupos ganglionares hipogástricos, ilíacos externos y de la bifurcación de la ilíaca.

Una parte de los linfáticos cervicales forma un pedículo *posterior* que, siguiendo la base del ligamento uterosacro, finaliza en los ganglios *presacros* y del *promontorio*.

No obstante, las redes corporal y cervical se comunican entre sí mediante finas conexiones en la intimidad del miometrio (anastomosis de Sielig) y por un colector vertical situado en los bordes del útero (anastomosis de Poirier) (fig. 1-39).

Los linfáticos de la *vagina*, que en amplia conexión forman una tupida red perivaginal, recogen la linfa de la bóveda y del tercio superior de este órgano; como hemos visto, se unen a los cervicales para terminar en los ganglios ilíacos externos. Los de la porción media lo hacen en los ganglios hipogástricos, y los inferiores en los presacros, aunque también se anastomosan con los linfáticos vulvares.

Los linfáticos procedentes de las estructuras que forman la *vulva* (fig. 1-40) terminan en su mayor parte en los ganglios *inguinales* superficiales superointernos, pero los del clítoris lo hacen diversamente según su origen: los superficiales o del capuchón desembocan también en los inguinales superficiales; en cambio, los profundos terminan en el ganglio inguinal profundo de Cloquet y en el retrocrural externo.

Inervación

La mayoría de los órganos intrapelvianos están inervados por el *ganglio hipogástrico* (fig. 1-41). Al dividirse la aorta en sus ramas ilíacas los elementos nerviosos preaórticos del sistema vegetativo o simpaticoabdominal se agrupan en un cordón plano de

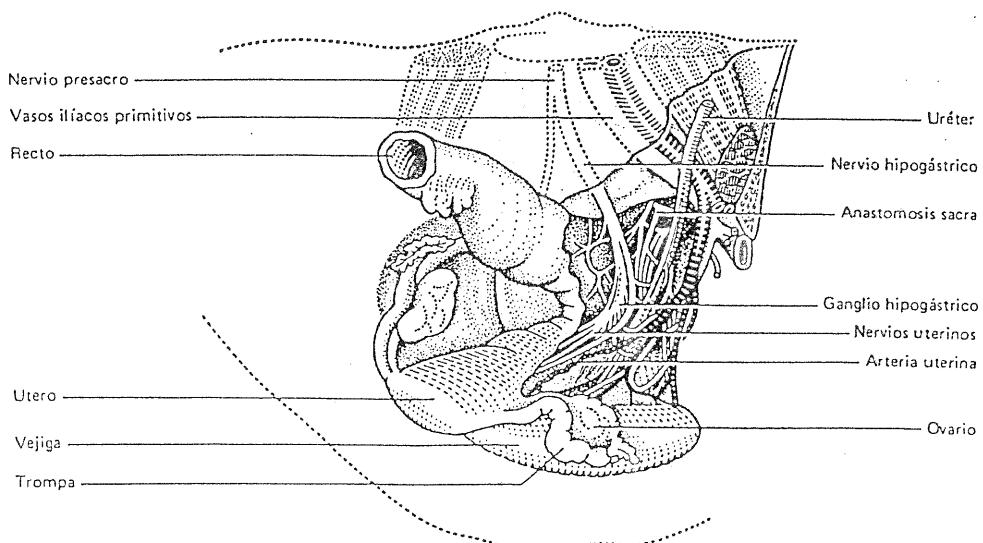


Fig. 1-41. Inervación de los órganos genitales internos.

densos fascículos, el *nervio presacro*, que pasa en la línea media delante del promontorio. Después de un recorrido descendente de 4 a 6 cm se bifurca en dos ramas laterales, a derecha e izquierda de la línea media, abrazando al recto; cada una de estas ramas recibe el nombre de *nervio hipogástrico*, que termina insensiblemente en una lámina irregular, el *ganglio hipogástrico*, situado en su mayor parte detrás del útero y de la vagina, mientras que su borde anterior

se relaciona con el parametrio. Es el componente más importante del ligamento uterosacro.

Los nervios provenientes del ganglio hipogástrico, además de distribuirse por los órganos vecinos (recto, vejiga, uréter), lo hacen por el útero y la vagina (fig. 1-42).

Los nervios uterinos se dividen en dos grupos: el *principal*, que penetra por las partes posteroexternas del istmo uterino, y el *secundario*, constituido

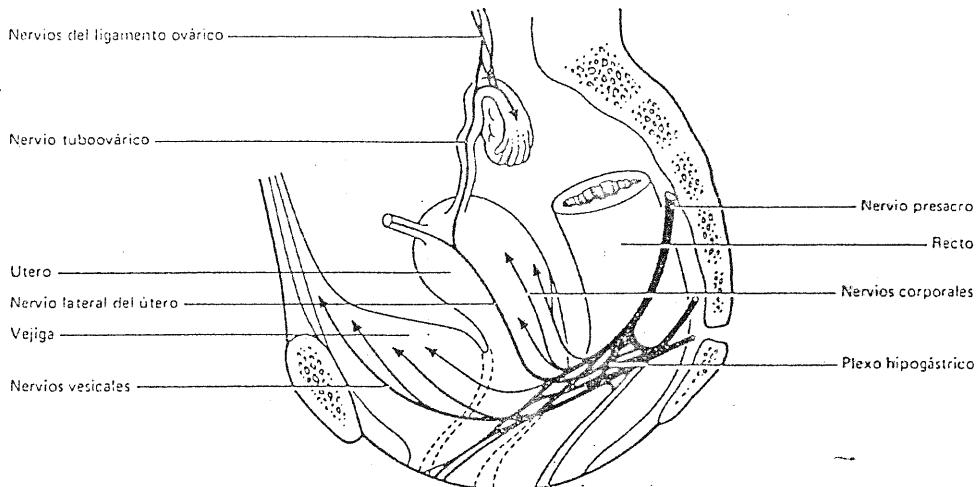


Fig. 1-42. Inervación de los órganos genitales internos.

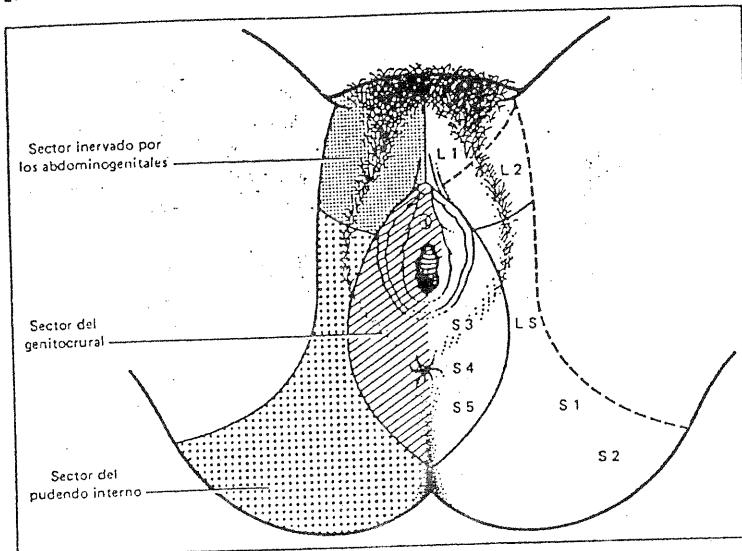


Fig. 1-43. Inervación del perineo.

por filetes que se distribuyen por el istmo y por una rama lateral que asciende por detrás de la arteria uterina hasta el ligamento redondo; allí forma una red nerviosa, de la cual parten unos ramitos que se anastomosan con otros procedentes del plexo ovárico.

La vagina recibe nervios del ganglio hipogástrico y en su parte inferior filetes del pudendo interno.

La inervación de la vulva (figs. 1-42 y 1-43) es provista por la rama perineal del pudendo interno, a su vez rama del plexo sacro, y por las ramas genitales del plexo lumbar.

Los nervios del ovario proceden de los ganglios mesentéricos superiores y preaórticos, que llegan junto con los vasos ováricos, mientras que la trompa está inervada por ramas provenientes del ovario y del útero.

MAMA

Si bien la mama no es un órgano del aparato genital, su dependencia hormonal ovárica hace que tenga su lugar en el contexto de los estudios ginecológicos.

Las mamas son dos órganos glandulares, ubicados en la pared anterior del tórax, desde la 3^a hasta la 7^a costilla de cada lado, entre las líneas paraesternal y axilar anterior, delante de los músculos pectorales mayor y menor. Pero la *región mamaria*, considerada topográficamente para los fines quirúrgicos, se extiende más: en profundidad hasta la parrilla costal, y en extensión desde la clavícula hasta el reborde costal y desde la línea media del esternón hasta el borde anterior del dorsal ancho.

La mama sufre modificaciones morfológicas en el

curso de la vida de la mujer, llegando a su plenitud en el embarazo y particularmente en la lactancia. Tanto su volumen como su forma dependen de la glándula propiamente dicha y de la distribución del tejido adiposo y conjuntivo, por lo cual presenta amplias variaciones individuales.

En general la forma de la mama es semiesférica con una base plana que se aplica al tórax y una superficie externa, convexa, cutánea. La glándula mamaria propiamente dicha es de forma discoïdal y está cubierta en ambas caras por tejido celuloadiposo (fig. 1-44).

La cara anterior se compone de tres elementos, la piel, la aréola y el pezón.

a) La piel, adherida firmemente al plano subyacente, es fina, lisa y uniforme.

b) La aréola es una zona circular de 2 a 4 cm de diámetro, más saliente y de color más oscuro que la piel vecina, situada en la parte más prominente de la mama. En su centro se levanta el pezón y en su periferia, particularmente, presenta una serie de pequeñas elevaciones conocidas con el nombre de *tubérculos de Morgagni*, cuyo número oscila entre 12 y 24, constituidos por glándulas sudoríparas, sebáceas y glándulas mamarias accesoria, lo que hace rugosa la superficie areolar; durante el embarazo se hacen más aparentes y voluminosas, designándose las entonces *tubérculos de Montgomery*.

Debajo de la aréola se encuentra un músculo liso que tiene su misma forma y dimensiones: este *músculo subareolar* se contrae por la influencia del frío, del contacto o de las emociones, ocasionando arrugas o pliegues irregularmente circulares y el empuje del pezón hacia fuera (telotismo).

c) El pezón o *mamelón* aparece como una pequeña

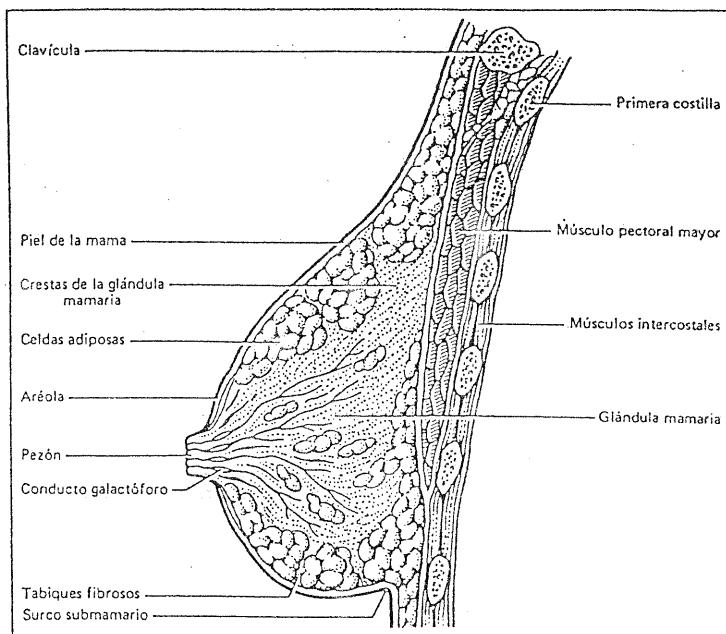


Fig. 1-44. Sección antero-posterior de la mama pasando por el pezón.

formación cilíndrica o ligeramente cónica, de alrededor de 1 cm de longitud y un poco menos de diámetro en su base. Pero no siempre tiene este aspecto: a veces es apenas aparente, aplanado, mientras que en otras ocasiones se halla invaginado o umbilicado (fig. 1-45). Su superficie es rugosa, por los surcos papilares que presenta; en su vértice se pueden observar de 10 a 20 orificios, por los cuales desembocan los conductos galactóforos.

El tejido celuloadiposo subcutáneo que rodea la glándula se desdobra en su periferia en dos capas, una anterior y otra posterior; la primera se va adelgazando a medida que se aproxima a la aréola, bajo la cual es apenas reconocible y desaparece en el pezón. Esta capa está tabicada por trabéculas conjuntivas (*ligamentos de Cooper o suspensorios*) que unen la piel con *crestas fibrosas* del cuerpo glandular; de esta manera se forman celdas llenas de tejido adiposo. La capa poste-

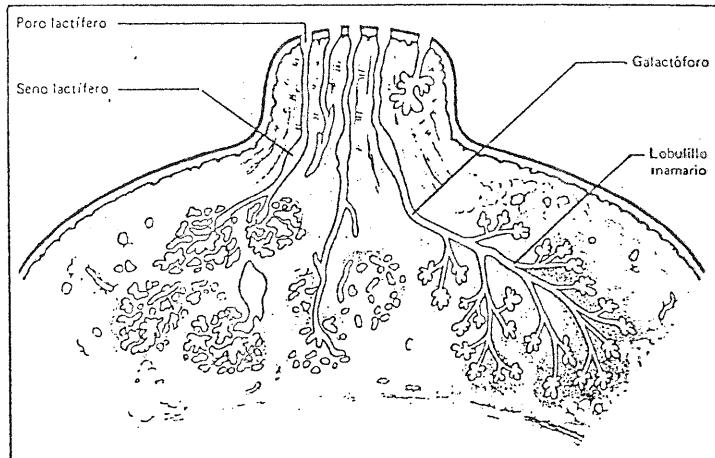


Fig. 1-45. Estructura de la glándula mamaria (sección a nivel del pezón y la aréola).

rior, retromamaria, es delgada y se continúa hacia arriba con la fascia *superficial*, que se adhiere mediante un tejido celular denso a la aponeurosis del músculo pectoral mayor y al borde de la clavícula.

La glándula mamaria propiamente dicha se muestra como un cuerpo aplanado de adelante hacia atrás, convexo y rugoso, por la presencia de *crestas* en su cara anterior, y plana por su cara posterior; su contorno es muy irregular por la presencia de *prolongaciones mamarias*, que se designan según su dirección: interna, inferointerna, inferoexterna, superior y superoexterna o axilar; esta última es constante, no así las otras, y se dirige hacia el hueco de la axila rodeando el borde inferior del pectoral mayor.

Estructura de la glándula propiamente dicha.
La glándula mamaria, por sus características, corresponde a las de tipo tubuloalveolar. Está constituida por 15 a 20 lóbulos aislados, los que a su vez derivan de la unión de numerosos *lobulillos*. Cada uno de estos lóbulos desemboca independientemente en el pezón por medio del conducto *galactóforo*, que antes de su llegada presenta una dilatación, el *seno lactífero* (fig. 1-45).

Los conductos galactóforos, al dirigirse hacia la profundidad, se dividen sucesivamente en numerosas ramificaciones que constituyen los lobulillos; las ramificaciones más finas terminan en extremos ciegos, fondos de saco secretorios, los *alvéolos* o *ácinos*.

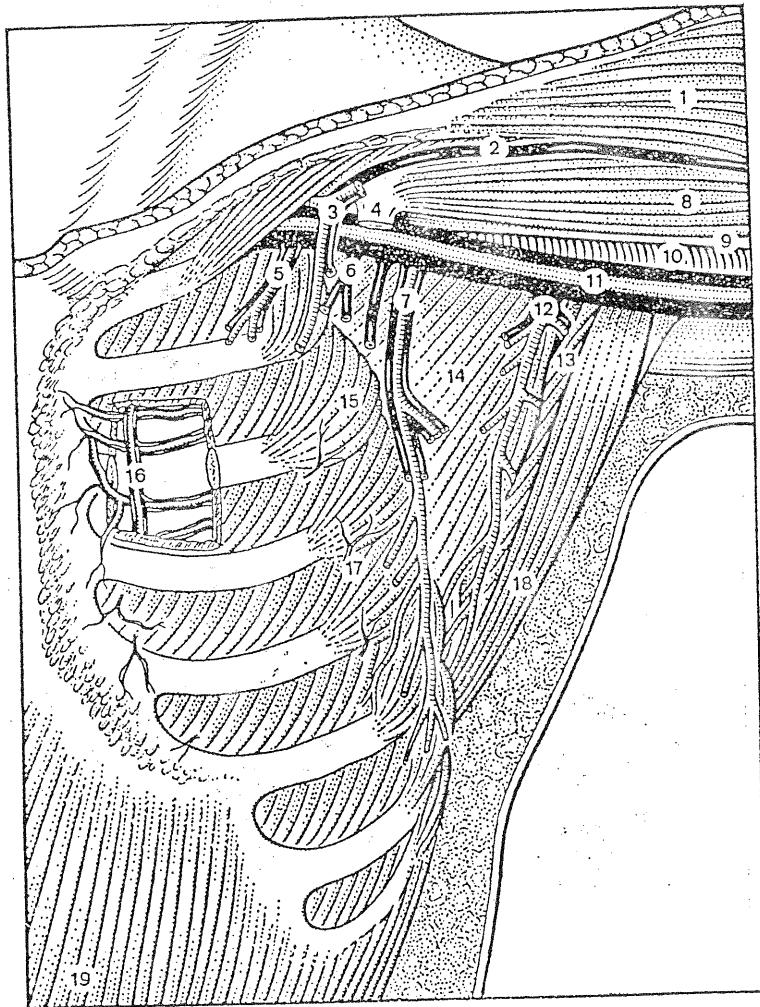


Fig. 1-46. Vasos sanguíneos que irrigan la mama. 1, músculo deltoides; 2, vena cefálica; 3, arteria acromiotóraca; 4, tendón del músculo pectoral menor; 5, paquete torácico superior; 6, ramas pectorales de la vena axilar; 7, paquete mamario externo; 8, músculo coracobrachial; 9, arteria humeral; 10, arteria axilar; 11, vena axilar; 12, paquete subescapular; 13, músculo redondo mayor; 14, músculo subescapular; 15, músculo serrato mayor; 16, paquete mamario interno; 17, ramas perforantes de las arterias intercostales; 18, músculo dorsal ancho; 19, músculo recto anterior del abdomen.

Los conductos galactóforos en las proximidades del pezón están revestidos por un epitelio *cilíndrico*, que al ramificarse el árbol canalicular se hace *cibico*. Derivadas de ese epitelio son las células *mioepteliales*, de carácter contráctil.

La glándula mamaria posee un abundante *estroma* formado por dos tipos de tejido conectivo. El conectivo laxo rodea a los conductos galactóforos constituyendo el estroma *periductal*, que se continúa en los lobulillos y origina el estroma *intralobulillar*. A su vez este estroma laxo se halla envuelto por un tejido conectivo denso, el estroma *perilobulillar*.

Irrigación. Las *arterias* (fig. 1-46) que irrigan la mama tienen diversas procedencias. La más importante es la *mamaria interna*, rama de la subclavía, que desciende por el borde esternal y emite varias ramas perforantes en los primeros espacios intercostales, de los cuales el segundo y tercero, preferentemente, se ramifican en las dos caras de la glándula en su parte superointerna.

La *mamaria externa* o torácica inferior, rama de la axilar, envía ramificaciones a la porción superoexterna mamaria.

Las *intercostales*, 2^a, 3^a y 4^a, mediante ramas perforantes, penetran por la cara posterior de la glándula.

Todas las ramas arteriales se anastomosan entre sí en la cara cutánea de la mama.

Las *venas* forman una red subcutánea que se comunica con las de los territorios vecinos; de ella se originan las venas que siguen a las arterias. Unas se dirigen hacia fuera y penetrando en la axila terminan en la *vena axilar*; otras en la *vena mamaria interna* y, finalmente, las más pequeñas lo hacen en la *yugular externa*, en la *cefálica* y en las venas abdominales. De la cara profunda glandular se desprenden venas menos importantes que desembocan en las *intercostales*. Estas se anastomosan con las superficiales en el espesor o en la periferia de la glándula.

Linfáticos. Los linfáticos nacidos en la mama, tanto de su cubierta cutánea como de los lobulillos y los conductos galactóforos, forman *plexos* superficiales y profundos, ampliamente conectados, que por medio de troncos *colectores* conducen la linfa a diversos grupos ganglionares.

Los colectores que parten de los sectores exteriores de la mama se agrupan en dos *pedicullos*, uno

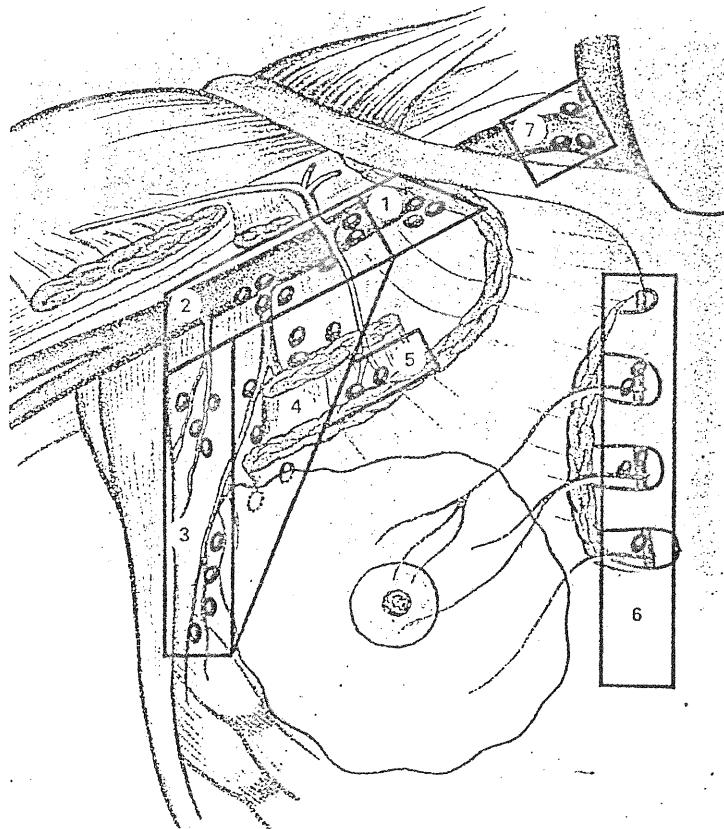


Fig. 1-47. Ganglios linfáticos que reciben tributarios de la mama; 1, subclaviculares; 2, axilares; 3, escapulares; 4, centrales; 5, interpectorales; 6, mamarios internos; 7, supraclaviculares.

superficial, que sigue el borde inferoexterno del pectoral mayor y termina en los ganglios axilares, y otro *profundo* o retroglándular, que acompaña a los vasos acromiotorácicos, constituido a su vez por tres subpedículos: a) *traspectoral*; b) *interpectoral* o de Grossman, y c) *pectoroaxilar*, que terminan en ganglios de la cadena torácica superior o infraclaviculares de la cadena de la vena axilar.

Los colectores que emergen de los sectores internos de la mama se distribuyen también en dos planos, el *superficial*, que desemboca en la cadena ganglionar mamaria interna, y el *profundo* o retroglándular, que termina en los ganglios axilares.

Regiones ganglionares (fig. 1-47). Se distinguen varios grupos ganglionares que reciben toda la linfa proveniente de la mama, sin distinción de sectores, gracias a las numerosas anastomosis.

1) *Ganglios axilares*: a) Constituidos por los ganglios de la cadena mamaria externa (los más con-

tes pertenecen al grupo Sorgius); b) de la base axilar; c) de la cadena subescapular; d) de la vena axilar.

2) *Ganglios de la mama interna*.

3) *Ganglios de la cadena acromiotorácica o interpectoral*. Este grupo está formado por una serie de ganglios escalonados a lo largo de los vasos acromiotorácicos: a) ganglio de Rotter, en el espesor del músculo pectoral mayor (negado por algunos anatómistas); b) retropectoral mayor; c) pectoral inferior; d) ganglios interpectorales (de 1 a 4) sobre la cara anterior del pectoral menor.

4) *Ganglios supraclaviculares*. La linfa llega por vía axilar sin comunicación directa con la mama.

Inervación. Los nervios mamarios proceden: 1) de las ramas perforantes de los pares *intercostales* segundo a sexto; 2) de la rama *supraclavicular* del plexo cervical; 3) de las ramas *torácicas* del plexo braquial.

Además el sistema *simpático* también inerva la mama por medio de fibras que acompañan a las arterias.

Embriología urogenital y mamaria

Generalidades. El desarrollo del aparato genital femenino es complejo porque intervienen, además de sus elementos propios, estructuras dependientes de otros aparatos u originadas en ellos.

Para comprender mejor su evolución vamos a ubicarnos en una época muy temprana de la embriogénesis y seguir luego con la morfogénesis de aparatos que tienen, como hemos dicho, incumbencia en el desarrollo general y que se efectúan simultáneamente con él.

Después de la fecundación, al finalizar la semana, el huevo que por segmentación pasó por el estado de mórlula y que luego de formarse una cavidad se convirtió en *blastocisto* (fig. 2-1, A) se implanta por su

polo embrionario en la mucosa uterina gracias a la actividad histolítica del trofoblasto.

En la 2^a semana se forma el *disco embrionario*, diferenciándose el *endodermo* del macizo celular inicial o *ectodermo* (fig. 2-1, B) y produciéndose, al finalizar aquélla, la línea primitiva.

En la 3^a semana, al desarrollarse la tercera hoja embrionaria, el *mesodermo*, se inicia el proceso de gastrulación; esta nueva hoja se forma a partir de células del ectodermo, que proliferan en profundidad desde la línea primitiva y el cuadrante posterior (fig. 2-2) para expandirse con rapidez a lo largo y a lo ancho del embrión y luego *diferenciarse*.

En su evolución el mesodermo originará: 1) La cuer-

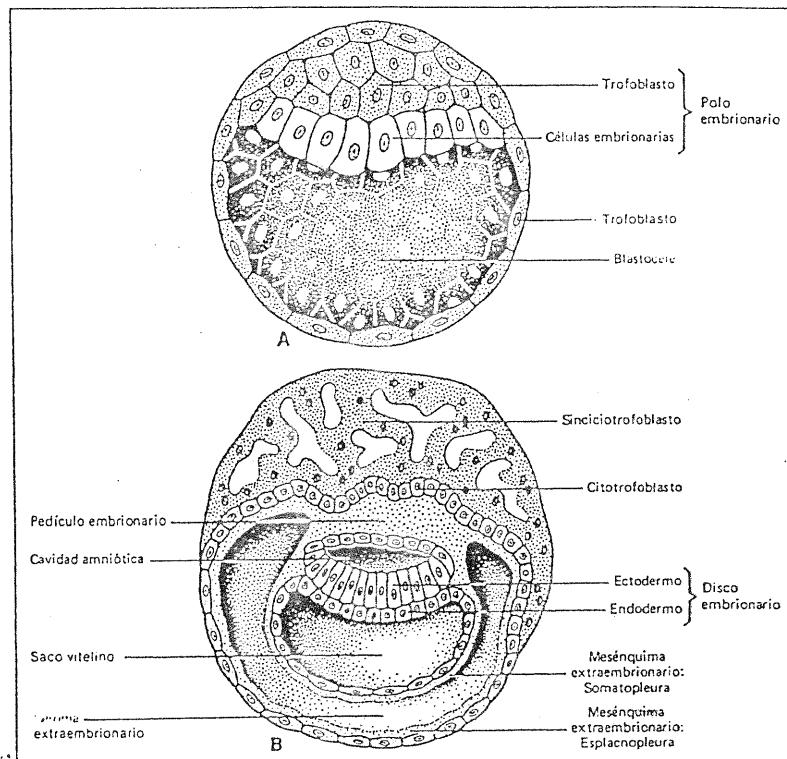


Fig. 2-1. A, el huevo en los primeros días del desarrollo, blastocisto a los 6 días; B, blastocisto los 13 días.

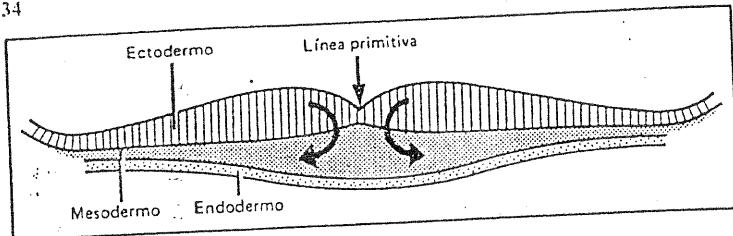


Fig. 2-2. Formación del mesodermo.

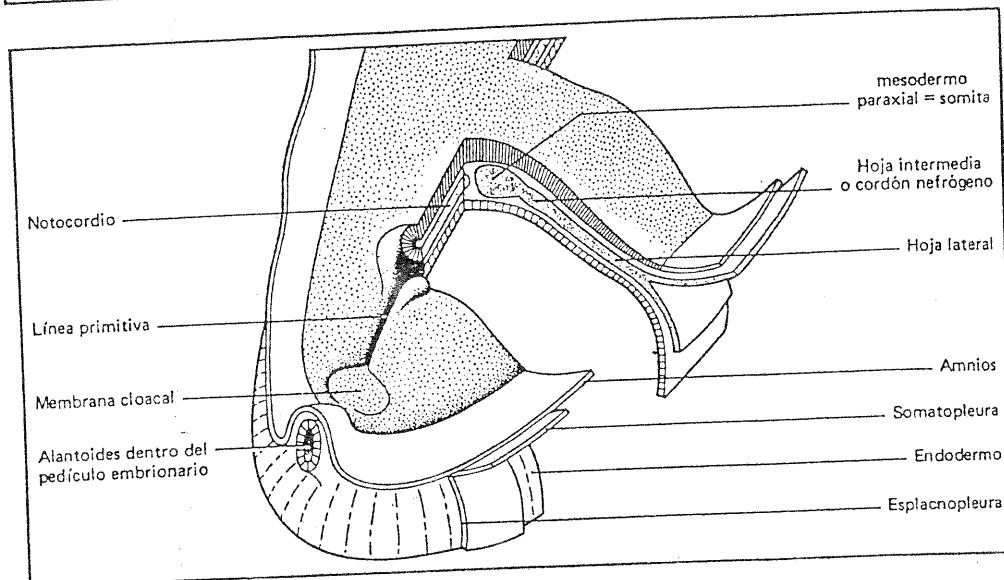


Fig. 2-3. Desarrollo de las hojas embrionarias al final de la gastrulación (parte posterior).

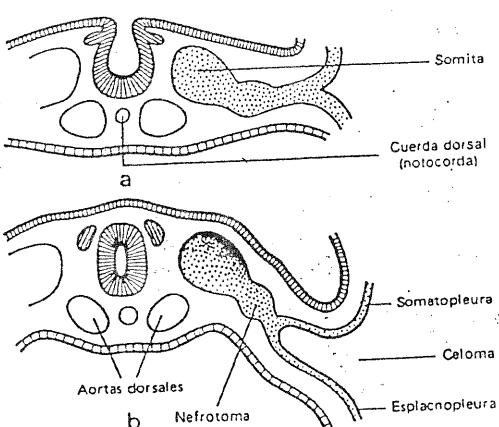


Fig. 2-4. Formación del cordón nefrógeno y división de la hoja lateral; a, embrión de 19 días; b, embrión de 21 días.

da o notocordio, a partir de la cual se formarán las vértebras. 2) El mesodermo paraaxial o mesodermo dorsal (fig. 2-3) de cuya segmentación resultarán las somitas, que aparecen alrededor del 16º día en la región céfala y prosiguen hacia la región caudal, llegándose a contar unas 40 al fin de la 5ª semana. 3) La hoja intermedia (fig. 2-4), conocida también con el nombre de cordón nefrógeno porque allí se origina el aparato urinario; participará parcialmente de una fragmentación similar a la somítica (*nefrotoma*), ya que la porción caudal no presentará divisiones. 4) La hoja lateral se hiende a su vez en dos nuevas hojas, de las cuales una, íntimamente asociada al endodermo, constituirá la *esplacnopleura*, y la otra, que recubre el ectodermo, la *somatopleura*.

Veamos ahora la evolución del endodermo. Esta hoja monocelular, que aparece alrededor del 8º día, forma la pared del *lecitocelo* o *saco vitelino* (fig. 2-5a, b, c, d), que una semana después será revestida por el mesodermo. Por estrangulación de esta cavidad se delimitará: a) el endodermo *intraembrionario* o *intestino primitivo*, responsable de la forma-

Fig. 2-5. Evolución del endodermo; formación del intestino primitivo.

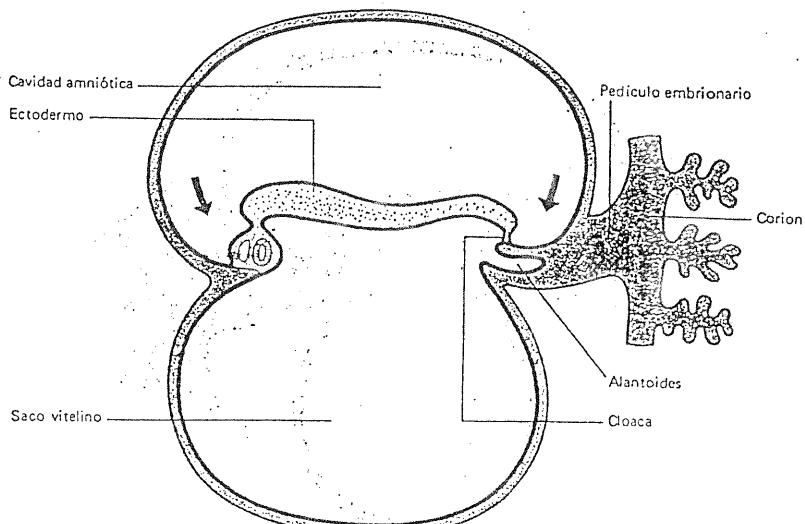


Fig. 2-5, a; corte longitudinal.

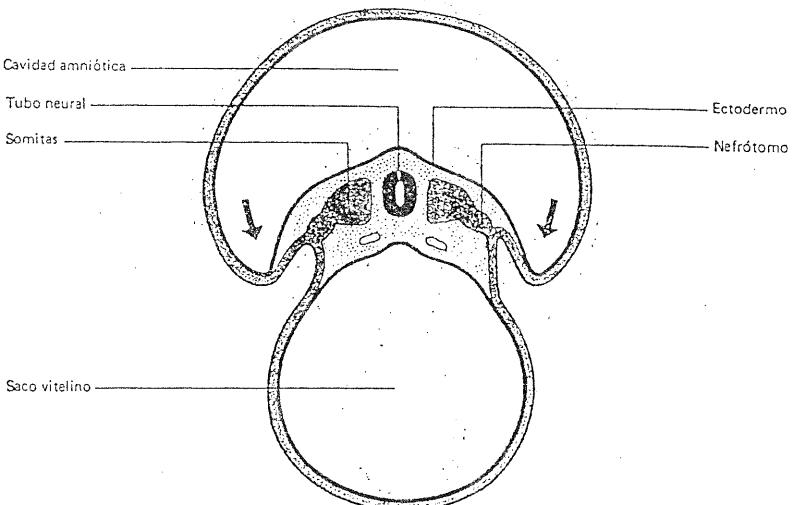


Fig. 2-5, b; corte trasversal.

ción del aparato digestivo con sus anexos; b) el endodermo extraembrionario, que originará la *vesícula umbilical*.

Hasta la gastrulación el embrión tiene el aspecto de un disco; posteriormente, un proceso de envolvimiento efectuará la delimitación en sentido trasversal y longitudinal, transformándolo en un tubo que lo aisla de sus anexos, a los cuales lo liga el *cordón umbilical*. La delimitación en sentido trasversal se produce cuando los bordes del disco embrionario

basculan en dirección ventral; la delimitación en sentido longitudinal, determina el modelamiento de las regiones craneal y caudal. Para nuestro estudio nos interesa esta última.

En la unión de la región caudal del disco embrionario y el lecitocele aparece al comienzo de la 3^a semana un divertículo, el *alantoides*, que durante la semana siguiente progresó dentro del pedículo embrionario para extenderse luego en el cordón umbilical (fig. 2-6).

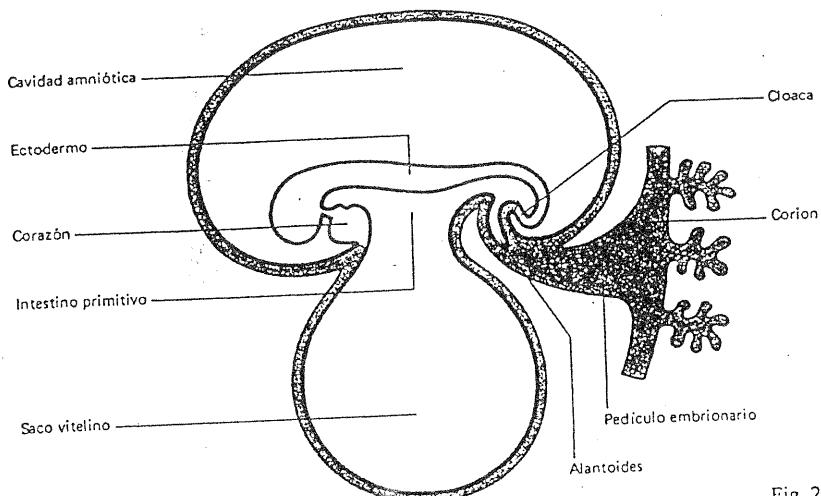


Fig. 2-5, c; corte longitudinal.

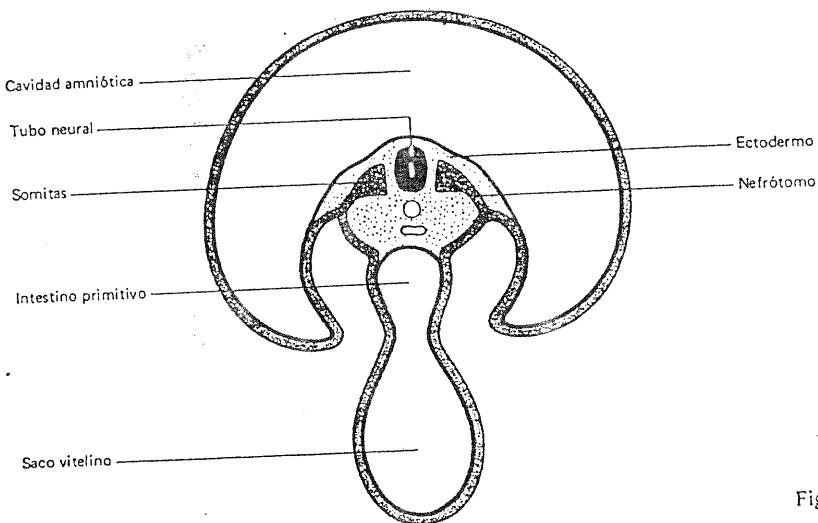


Fig. 2-5, d; corte trasversal.

El intestino primitivo está cerrado en sus extremos por las membranas faríngea y caudal, las cuales se abren en la 4^a y 9^a semana, respectivamente. Nos ocuparemos de la porción distal del intestino posterior, que con el alantoides participa en la formación de la *cloaca*. La cara ventral de ésta se halla cerrada por la membrana *cloacal*, constituida por dos cubiertas, la interna, de origen endodérmico, y la externa, ectodérmica, sin interposición de mesénquima (fig. 2-7 a, b, c). Al finalizar la 5^a semana, entre el alantoides y el intestino posterior

se produce en la bóveda de la cloaca una saliente mesenquimatosa, el *espolón perineal* o *septum cloacal*, cubierto por endodermo, que en su progresión hacia la membrana cloacal terminará por dividirla durante la 8^a semana en dos partes, el *seno urogenital* por delante y el *recto* por detrás. La membrana cloacal queda así también dividida en *membrana urogenital* y *membrana anal*; esta última, situada en el fondo de la depresión ectodérmica llamada *proctodeo*, futuro canal anal, que pronto se perforará.

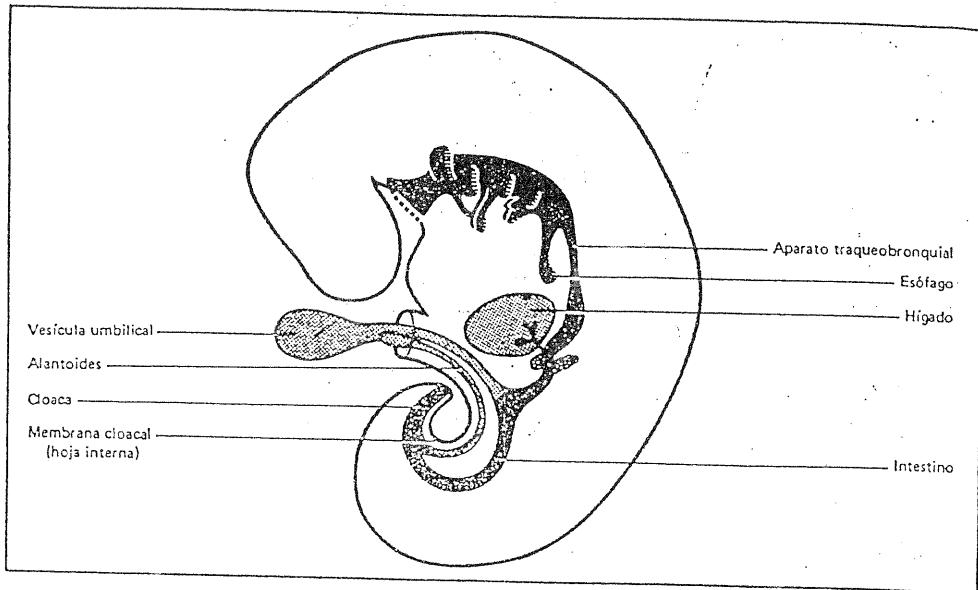


Fig. 2-6. Derivados del endodermo: alantoides y vesícula umbilical.

Mientras se va delimitando el seno urogenital, a su cara posterior llegan y desembocan los dos *conductos de Wolff*, lo que permite diferenciar en este seno dos zonas a partir del plano donde se abren esos conductos; una superior o zona *urinaria* y otra inferior o *genital*. Su posterior evolución la veremos más adelante.

El ectodermo tiene poca participación en el desarrollo del aparato genital femenino, ya que sólo los genitales *externos* dependen de él.

Reseña del desarrollo del aparato urinario

Para poder comprender convenientemente el desarrollo del aparato genital es muy importante conocer

el del aparato urinario, que le precede, dada la intimidad de ambos procesos. Además nos explicará por qué en algunas circunstancias coinciden malformaciones en ambos aparatos.

El aparato urinario *deriva del mesodermo intermedio*, situado entre el somítico y la lámina lateral (fig. 2-4), el *cordón nefrógено*, segmentado en forma perfectamente metamérica, y los *nefrontomas*, bien reconocibles en la región craneal, poco en la intermedia e inexistentes en la caudal.

Dos formaciones transitorias, el *pronefros* y el *mesonefros*, preceden al riñón definitivo, o *metanefros*, tres esbozos que se instalan progresivamente en el cordón nefrógeno desde la región cervical a la caudal (fig. 2-8).

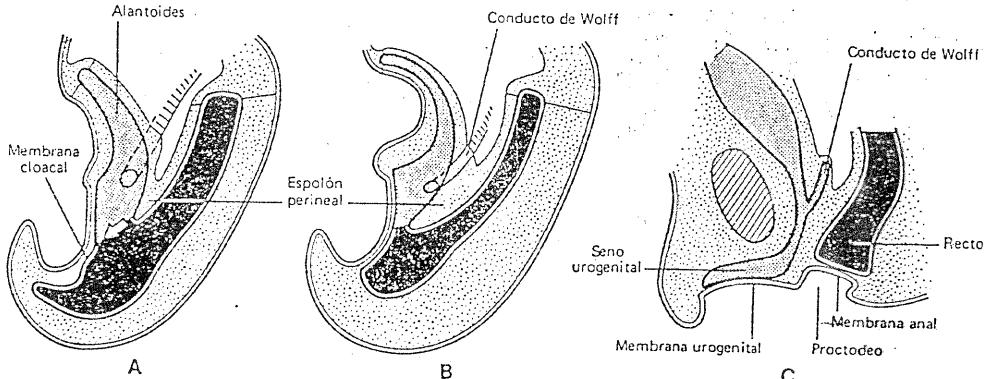


Fig. 2-7. División de la cloaca. A, 5^a semana; B, 7^a semana; C, 8^a semana.

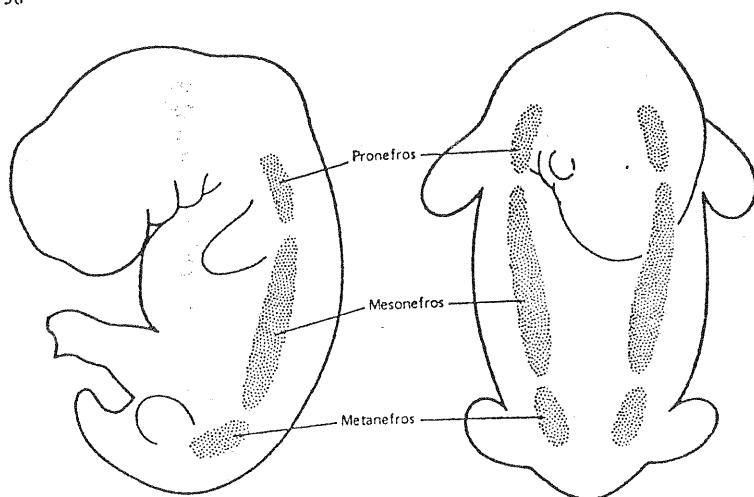


Fig. 2-8. Cordón nefrógeno (los tres esbozos están representados conjuntamente, pero en realidad se suceden en el tiempo).

El *pronefros* se origina en los primeros nefrotomas; allí, en cada uno de ellos, se forma una vesícula nefrotomial que luego se alarga hacia fuera y se inclina en dirección caudal. Los extremos de cada vesícula se fusionan en un canal colector que se dirige hacia la cloaca (fig. 2-9). El *pronefros* se diferencia al final de la 3^a semana y desaparece al terminar la 4^a. A partir de la 4^a semana se forma el *mesonefros* o *cuerpo de Wolff* siguiendo diversos estadios: vesícula nefrotomial, formación tubular cuya extremidad interna se dispone como una cámara glomerular al recibir un asa arterial proveniente de la aorta, y fi-

nalmente, apertura del túbulo en un colector o conducto de Wolff. Se creía que el conducto pronéfrico era utilizado por el mesonefros, que lo transformaría en su propio conducto excretor; hoy se piensa que probablemente el *pronefros* involuciona en su totalidad y que el *mesonefros* genera su propio conducto.

En un corte trasversal, el *mesonefros* aparece como una masa prominente en la cavidad peritoneal; en su borde anteroexterno se halla el *cordón urogenital*, con los *conductos de Wolff y de Müller* (del cual nos ocuparemos más adelante), y en el borde anterointerno, la *cresta genital*. Por dentro, al lado de la raíz del mesenterio, un espesamiento del epitelio celómico señala el lugar de origen de la corteza suprarrenal (fig. 2-10).

El *mesonefros*, unido a la pared posterior por medio del meso wolffiano, entra en regresión a la 8^a semana y sus túbulos quedan *incluidos* en el aparato genital.

Ya en la 5^a semana se inicia la diferenciación del *metanefros* o riñón definitivo (fig. 2-11) con la aparición del *divertículo ureteral*, que se introduce en el blastema nefrógено para originar la pelvis renal; ésta se divide y luego se ramifica rechazando al blastema, del cual se formará el parénquima renal.

Volviendo al seno urogenital, hemos visto que la desembocadura de los conductos de Wolff lo dividían en una zona superior o urinaria y otra inferior o genital.

Una vez emitido por el conducto de Wolff el divertículo ureteral, el segmento comprendido entre el nacimiento de éste y la pared posterior del seno urogenital se dilata constituyendo una *ampolla o cuerno* del seno urogenital (fig. 2-12, a y b). De esta manera desembocan juntos el uréter y el conducto de Wolff. Prosiguiendo con un mayor desarrollo de la pared posterior del seno, éste en la 7^a semana en-

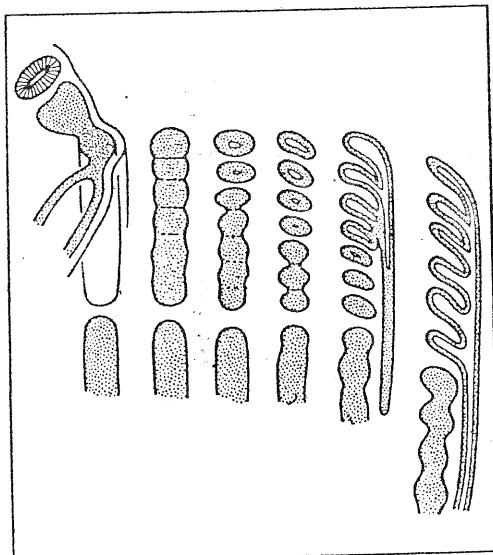


Fig. 2-9. Formación del pronefros.

globa a los dos cuernos y da lugar a que los uréteres se abran aisladamente en el seno urogenital (fig. 2-12; c). A la 8^a semana el modelaje posterior del seno desplaza hacia arriba y afuera los orificios ureterales que se abren en la vejiga, mientras que los conductos de Wolff lo hacen en la uretra, y el extremo del alantoides se va obliterando para formar el uraco (fig. 2-12, d).

DESARROLLO DEL APARATO GENITAL FEMENINO

Al respecto debemos considerar dos etapas: la constitución del aparato genital *primitivo, indiferente*, semejante en ambos sexos, y su *diferenciación desde el punto de vista femenino*.

Aparato genital primitivo

En su estructuración intervienen la gónada indiferenciada, las vías genitales primitivas y los órganos genitales externos, también indiferenciados.

Origen de las gónadas. Están relacionadas íntimamente con el sistema nérftico. En la 5^a semana del desarrollo se produce un engrosamiento del epitelio celómico que cubre la cara interna del mesonéfrico o cuerpo de Wolff, la *cresta genital*, que durante la 6^a semana proliferará activamente en el mesénquima subyacente formando cordones celulares; éstos se anastomosan luego en la profundidad de la prominencia así constituida y dan lugar a una *red o rete* (fig. 2-13). Al finalizar la 6^a semana se establece la

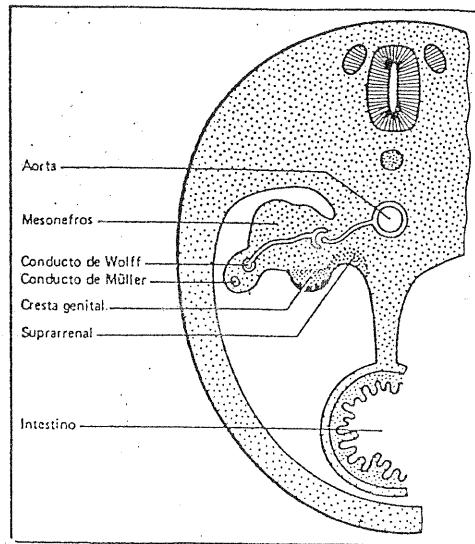


Fig. 2-10. Relación del conducto de Wolff con los esbozos gonadal y suprarrenal.

conexión urogenital entre los tubos mesonéfricos y la rete.

La gónada en estos momentos es *indiferenciada*, o sea que presenta un aspecto similar en los dos sexos.

En la constitución de la gónada intervienen otros elementos fundamentales, los *gonocitos o células*

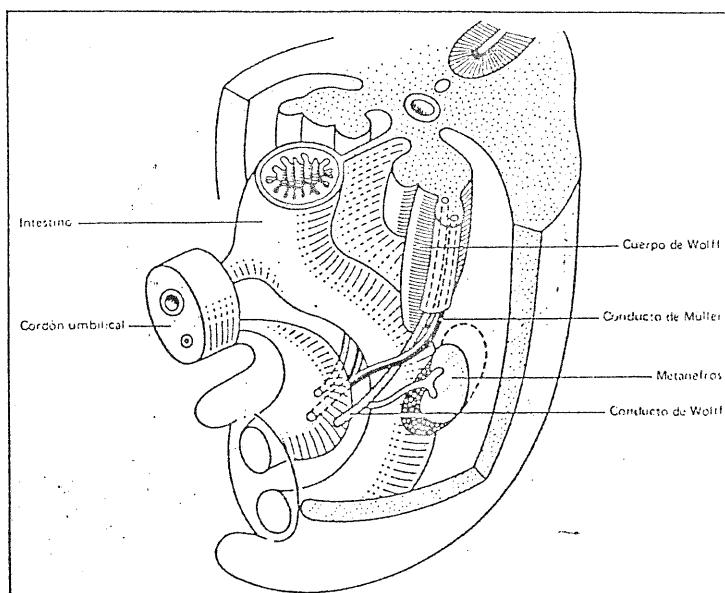


Fig. 2-11. Formación del riñón definitivo.

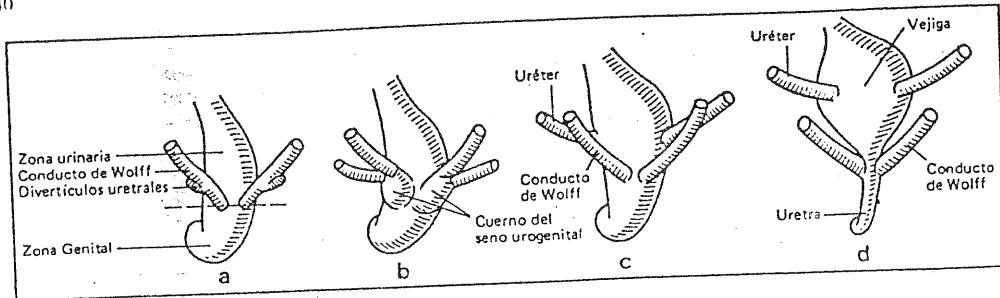
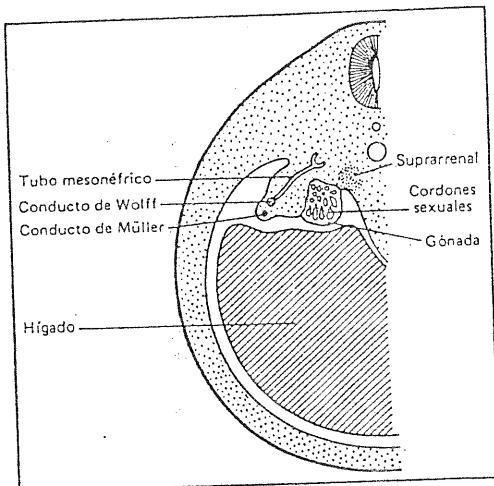
Fig. 2-12. Trasformación del seno urogenital (de la 5^a a la 8^a semana).

Fig. 2-13. Gónada indiferenciada.

germinativas primordiales, grandes células cuyo reconocimiento es posible ya en un embrión humano de 21 días. Ubicadas en la pared de la vesícula umbilical, en las vecindades de la alantoides (fig. 2-14), emigran durante la 5^a semana (fig. 2-15) sorteando al intestino posterior y pasando a través del mesenterio a la región dorsal, para albergarse en la 6^a semana en los cordones sexuales desarrollados en la gónada a partir de la cresta genital del mesonefros (fig. 2-16).

Las **vías genitales primitivas** tienen la misma conformación en ambos sexos. El desarrollo del conducto de Wolff ya lo hemos visto. Los **conductos de Müller** se desarrollan independientemente, a lo largo de los anteriores, partiendo de una invaginación del epitelio celómico que se produce en la 6^a semana por fuera del extremo craneal del conducto de Wolff; este mamelón epitelial, sólido al principio, se hunde en el mesenquima y se va ahuecando a medida que progresa en sentido caudal, para transformarse en un conducto abierto en la cavidad celómica.

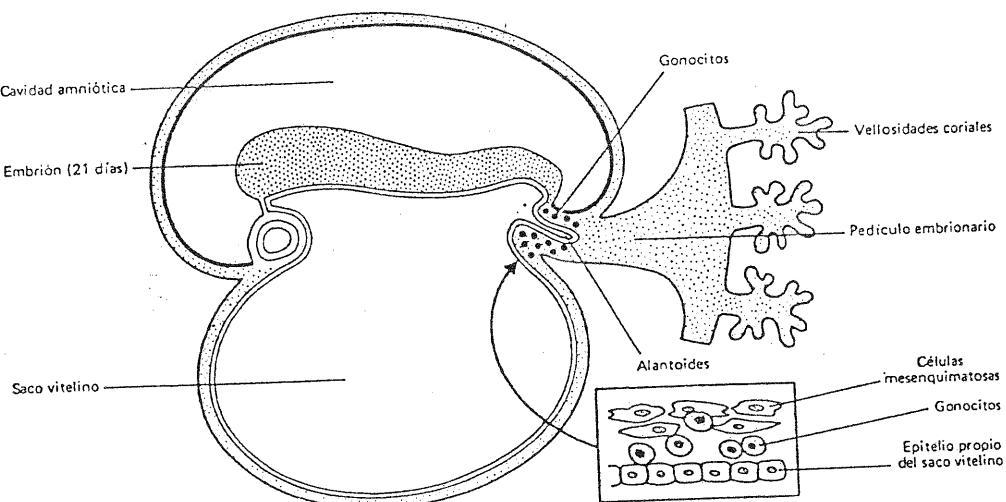


Fig. 2-14. Origen de los gonocitos.

Al llegar a la altura del polo inferior del mesonefros, el conducto de Müller cruza por delante del conducto de Wolff y ya en la línea media se acoda y se pone en contacto con su homólogo del lado opuesto, dirigiéndose juntos en busca del seno urogenital. Poco antes de terminar su recorrido ambos conductos se fusionan en una pequeña formación medial, que al apoyarse, sin abrirse, en la cara posterior del seno urogenital, determina una prominencia conocida con el nombre de *túberculo de Müller*, ubicada entre los orificios de los conductos de Wolff.

En ambos lados los conductos de Wolff y de Müller se hallan situados en el cordón urogenital, unido por un meso al borde anteroexterno del mesonefros (fig. 2-17), y por debajo de éste, a la pared dorsal del cuerpo.

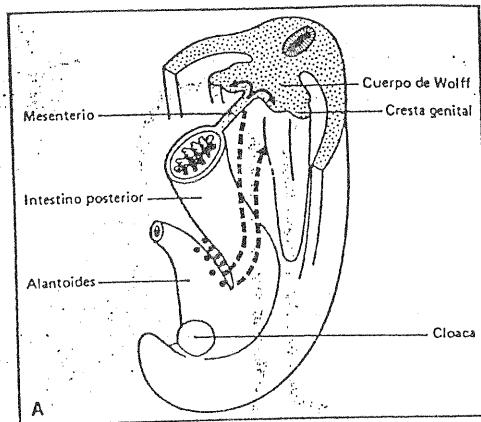
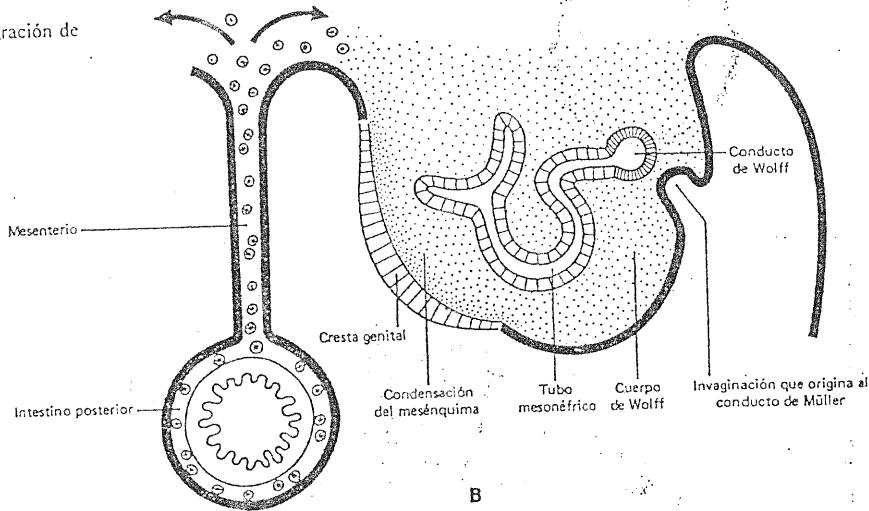


Fig. 2-15. Migración de los gonocitos.



Por encima del mesonefros, el meso wolffiano y el meso urogenital se prolongan para formar el *ligamento diafragmático*, mientras que desde el polo inferior del mesonefros hasta el extremo caudal del celoma se extiende un pliegue peritoneal que luego se hará fibroso, constituyendo el *ligamento inguinal* (éste no tiene relación alguna con el ligamento de igual nombre de la edad adulta).

Organos genitales externos indiferenciados. En los embriones muy jóvenes la membrana cloacal llega por su extremo anterior cerca del cordón umbilical y por el posterior hasta las proximidades del apéndice caudal. Durante la 3^a semana, a los lados de esta membrana se forman dos rodeteles mesenquimáticos, esbozos simétricos del *túberculo genital*, que quedarán constituido durante la 4^a semana, cuando se produzca el retroceso de la extremidad anterior de la membrana cloacal por proliferación del mesodermo,

el cual desarrollará la pared anterior, infraumbilical, del abdomen.

Prolongando hacia atrás el túberculo genital, a cada lado de la membrana cloacal se extiende un pliegue longitudinal con el cual formarán el *repliegue cloacal*. Durante esta seriada aparecerán dos nuevas formaciones, los *rodeteles genitales*, que ubicados por fuera de los anteriores citados, los circunscriben (fig. 2-18).

Como hemos visto, el espolón perineal a la 7^a semana llega hasta la membrana cloacal, y al formarse el *perineo*, la divide en membrana urogenital y membrana anal; esta última desaparecerá por dehiscencia en la 9^a semana. A su vez, el repliegue cloacal se transformará en *repliegue genital* y *túberculos anales*, que, unidos en su parte posterior, se juntarán luego en su parte anterior constituyendo el *repliegue anal*.

El túberculo genital pronto adquiere con el desarrollo una forma cilíndrica (muchos autores lo deno-

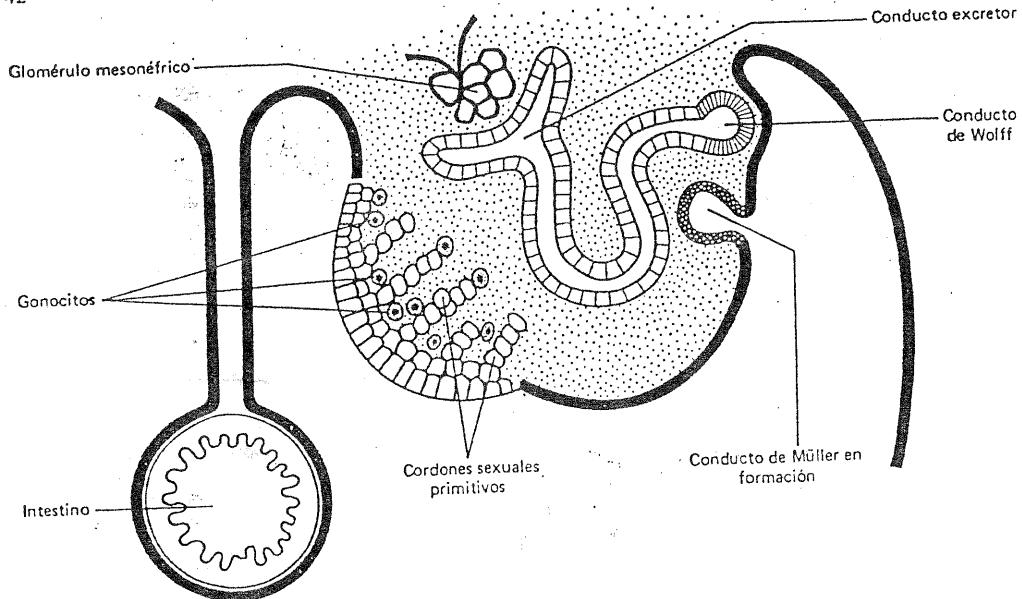


Fig. 2-16. Instalación de los gonocitos en la gónada indiferenciada.

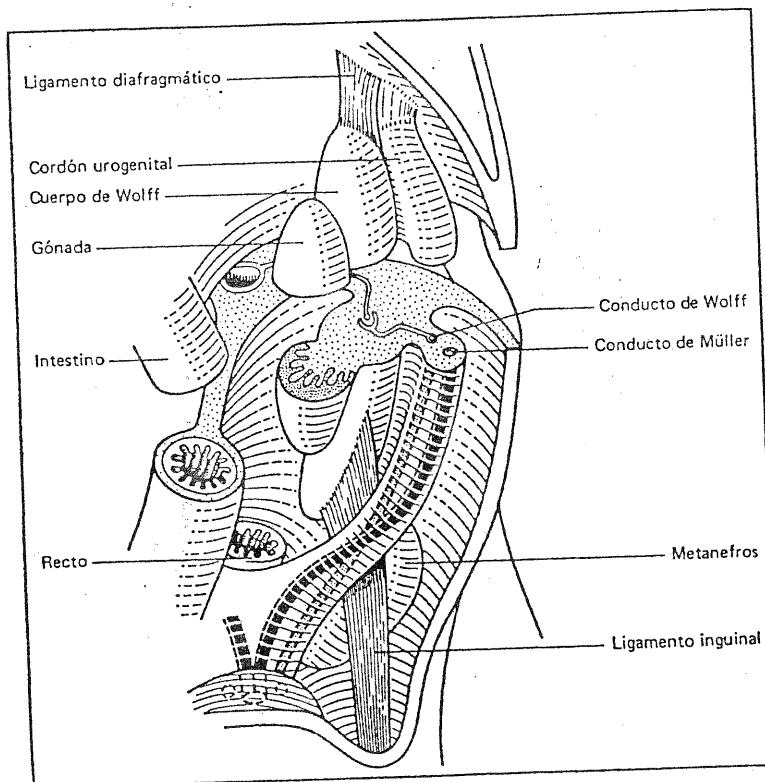


Fig. 2-17. Conductos de Wolff y Müller, y sus relaciones.

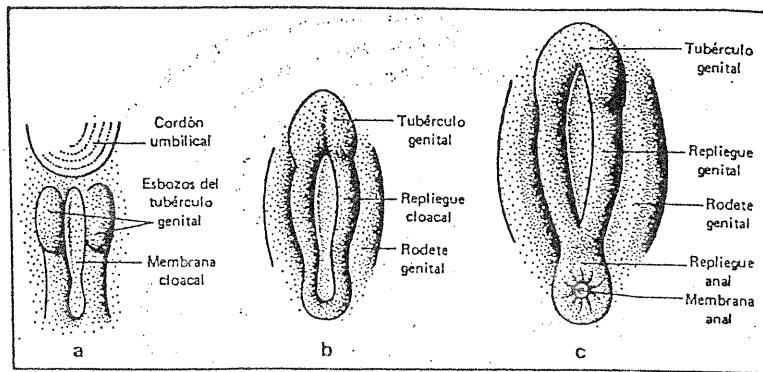


Fig. 2-18. Formación del aparato genital externo indiferenciado (3^a, 4^a y 7^a semana).

minan falso) y luego aparece un surco coronario que delimitará en su extremo libre el *glande*. En su cara inferior persiste una formación epitelial, la *placa uretral*, resto de la membrana cloacal, marcada en la superficie externa, después de su dehiscencia, por un *surco o gotera uretral*.

Período de diferenciación genital

Diferenciación ovárica. A partir de la 7^a semana la gónada, hasta ese momento indiferente, comienza a evolucionar para transformarse en *ovario*; el cuerpo de Wolff poco después entra en regresión.

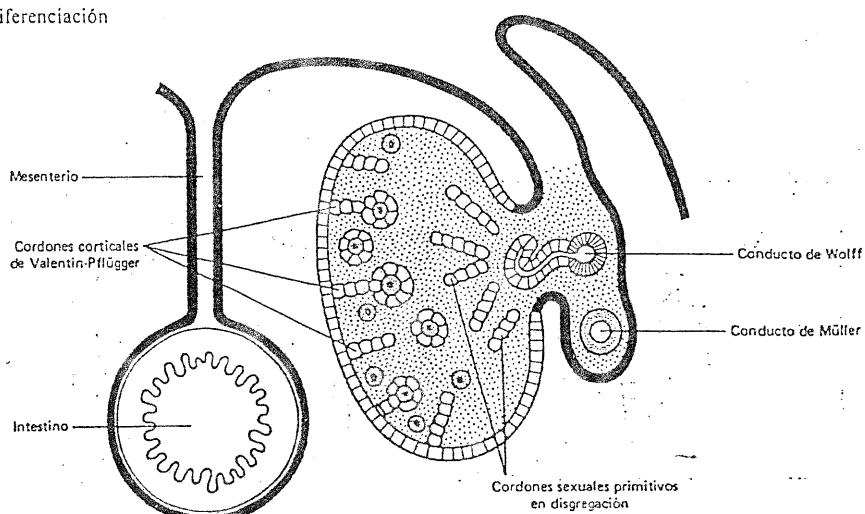
Los primeros cordones sexuales, que ya hemos descrito, son desplazados al interior de la glándula, y los cordones *medulares* constituyen gracias a un nuevo crecimiento cordonal los cordones *corticales de Valentin-Pflügger* (fig. 2-19). Los primeros, juntamente con la rete ovárica y sus conexiones meso-

nefróticas, entrarán en regresión para transformarse en el *órgano de Rossmüller*. El epitelio celómico se convertirá en *epitelio de revestimiento del ovario*.

Recordemos que las células germinativas primordiales o *gonocitos* habían emigrado de su sitio de origen en la 5^a semana e invadían las crestas genitales en la 6^a semana. Por el 5^a mes, en las trabéculas de los cordones corticales se observan las *ovogonias* (provenientes de los gonocitos) rodeadas de células nutritivas que derivan del epitelio celómico, las *células foliculares* (fig. 2-20). Cuando las ovogonias alcanzan el estado de ovocito de primer orden por división mitótica (46 cromosomas) forman los *foliculos primordiales*, cuyo número es de más de 500.000 en el momento del nacimiento (algunos autores lo hacen superior al millón).

Diferenciación de las vías genitales. En la 8^a semana, los conductos de Müller, que se hallan adosados por debajo del cruzamiento con el ligamento in-

Fig. 2-19. Diferenciación ovárica.



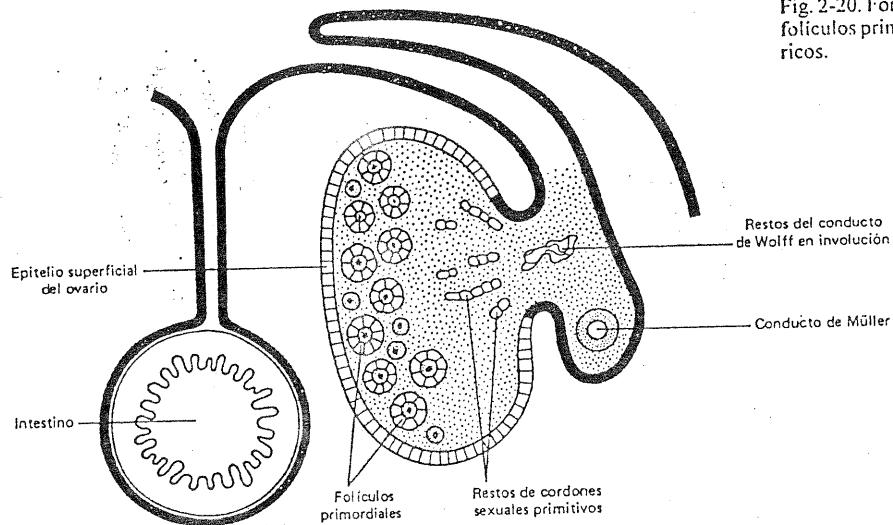


Fig. 2-20. Formación de los folículos primordiales ováricos.

guinal, sufren un proceso de fusión que comienza en su parte inferior para proseguir ascendiendo y transformarse en el *conducto uterovaginal*. Al finalizar el 3er. mes el tabique medio ha desaparecido (fig. 2-21). El meso urogenital prolongado en sentido caudal formará el mesometrio.

Como hemos visto, los conductos de Müller se apoyan, sin abrirse, en el seno urogenital, una proliferación celular forma el tubérculo de Müller (fig. 2-22). La pared posterior del seno urogenital situada frente al tubérculo también se engruesa formando en conjunto la *lámina epitelial vaginal* (fig. 2-23), que luego se permeabiliza prolongando el conducto uterino; se constituye así la *vagina*, separada del seno urogenital sólo por el himen (fig. 2-24).

Al finalizar el 3er. mes la porción superior del conducto uterovaginal se destaca por el grosor de sus paredes y la formación de los fondos de saco vaginalles; dará origen al epitelio del endometrio.

En el 4º mes comienza la diferenciación del mesén-

quima, que se dispone de manera más o menos circular; en la zona externa se organiza la capa vascular del útero. Durante el 5º mes, en las regiones más externas se desarrollan fibras musculares, a las que se agregan otras provenientes de las trompas; el complejo muscular de ese *miometrio primitivo* (arquiñiometrio o miometrio infravascular) está ya conformado en el 7º mes. A partir de entonces, por proliferación del miometrio existente y por diferenciación del *mesénquima subperitoneal*, se generan nuevos elementos musculares por fuera de la capa vascular, cuyo desarrollo es menor que el de la primera.

La estructura muscular del cérvix se concreta por el enlace de fibras circulares procedentes de la vagina.

Finalizado el 6º mes, el revestimiento epitelial del útero comienza a emitir los brotes de las glándulas y el mesénquima subyacente adopta una disposición fibrilar, antípodo del futuro estroma de la mucosa endometrial. En el endocérvix el epitelio mucíparo que había iniciado su diferenciación en el 7º mes adquiere un desarrollo perfecto al llegar el feto al término. Con res-

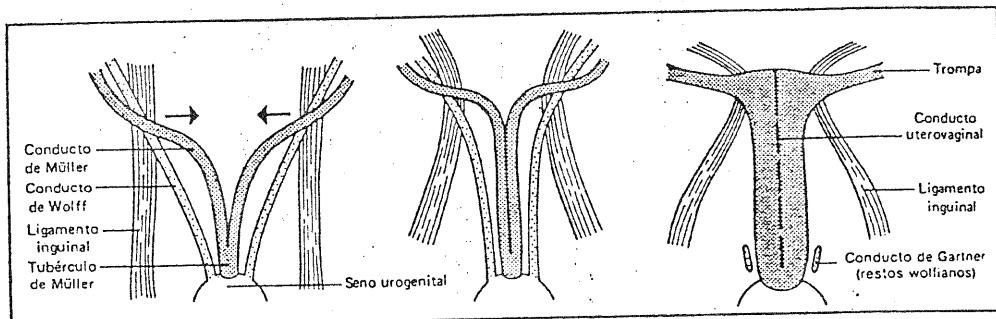


Fig. 2-21. Diferenciación de las vías genitales. Adosamiento de los conductos de Müller: formación del útero.

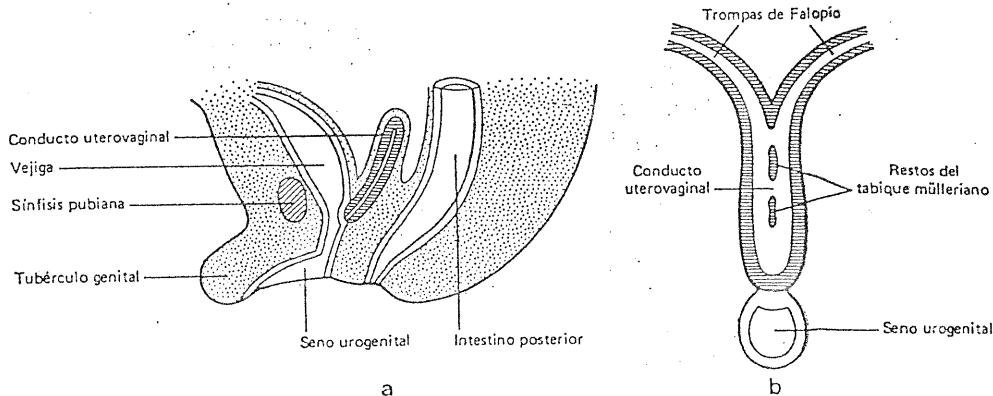


Fig. 2-22. Formación de la vagina; a. el conducto uterovaginal primitivo llega a la cara posterior del seno urogenital; b. permeabilización de la lámina vaginal.

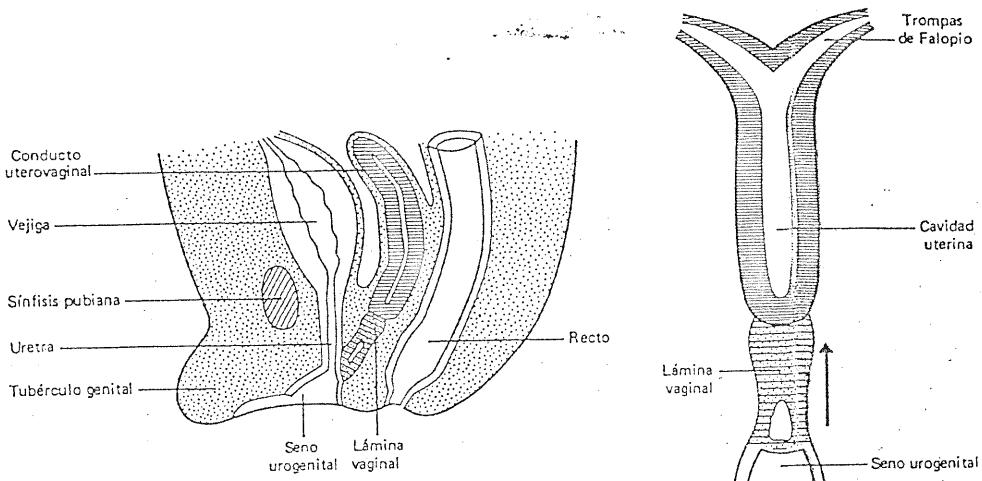


Fig. 2-23. Formación de la lámina vaginal.

pecto al ectocervix, se halla revestido por un epitelio estratificado poliédrico, semejante al de la vagina, que en los primeros meses remonta hasta el tercio inferior del canal cervical para luego retroceder hasta el orificio externo del cuello en el momento del nacimiento y a veces ser sobrepasado por el epitelio endocervical (*ectropión congénito*).

La cavidad corporal uterina es surcada por numerosos pliegues que disminuyen con el progreso de su desarrollo, mientras que los pliegues del conducto cervical persisten y le dan a éste un aspecto palmando peculiar.

El útero a los 6 meses presenta una forma semejante a una clava, cuya porción ensanchada corresponde al cuello; su diámetro mayor se encuentra a la

altura de la inserción posterior de la pared vaginal. Las relaciones cuerpo-cuello son de 1:2, y así se mantienen a pesar del aumento de longitud en el momento del nacimiento.

Las *trompas uterinas* o de *Falopio* tienen su origen en la porción de los conductos de Müller situados por encima de su cruceamiento con el ligamento inguinal. Al comenzar su desarrollo la trompa es vertical, como lo es en su tercio superior el conducto de Müller, del cual deriva; más tarde, al acompañar al ovario en su descenso, se hace horizontal.

Las capas de tejido muscular y conjuntivo aparecen en forma de condensaciones mesenquimatosas durante el 3er. mes, para tomar ~~sus~~ aspecto típico al promediar el período de gestación. La diferenciación

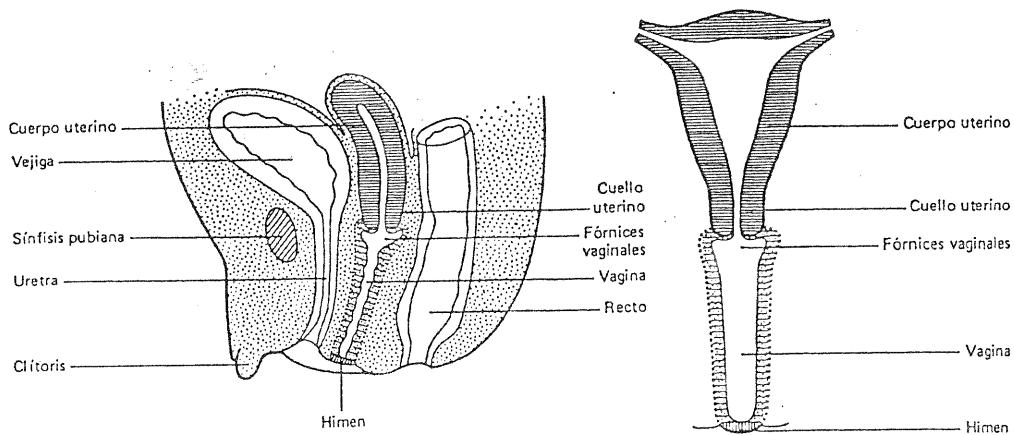


Fig. 2-24. Formación de la vagina: permeabilización de la lámina vaginal.

de la ampolla tubaria con la multiplicidad de sus pliegues se hace evidente en el tercio final de la gestación; en esos momentos las trompas se muestran delgadas, muy largas y sinuosas.

Los órganos en sus desplazamientos son seguidos por los *mesos*, que una vez definitivamente ubicados formarán el *ligamento ancho*.

Al atrofiarse el mesonefros y desarrollarse el ovario, los ligamentos diafragmático e inguinal pasan a depender de ese último órgano. Cuando los ovarios se desplazan lateralmente y en sentido caudal, el *ligamento diafrágmatico* se convertirá en el *suspensorio del ovario* o infundibulopélvico, mientras que el *ligamento inguinal* se dobla y adquiere una forma angular, transformándose su porción superior, horizontal, en el *ligamento uteroovárico*, y la inferior, descendente, en el *ligamento redondo* (fig. 2-25).

Diferenciación de los genitales externos. Hemos visto que el seno urogenital en el curso de su evolución quedaba dividido en dos zonas, una superior o urinaria y otra inferior o genital. Sigamos la transformación de esta última. La diferenciación femenina comienza al iniciarse el 3er. mes y lo hace juntamente con los genitales externos.

En la zona genital del seno se reconocen dos porciones: una *vertical*, profunda o pelviana, en cuyo extremo superior están ubicados el *orificio uretral* hacia adelante y la *lámina vaginal* hacia atrás, y otra porción *horizontal*, superficial o fálica limitada hacia arriba por el *tubérculo genital* y hacia abajo por la *membrana urogenital* que, repetimos, se perfora a la 9^a semana. La porción pelviana se va acortando cada vez más hasta llevar al orificio uretral y al himen a la superficie (figs. 2-22 a 2-24), constituyendo con la extremidad fálica el *vestíbulo vulvar*, circunscrito por las formaciones genitales externas que completan su diferenciación (fig. 2-26). El *tubérculo genital* crece y se encorva para formar el *clítoris*, mientras que la gotera uretral va desapareciendo poco a poco. Los *pliegues genitales* originan los *labios menores*, que se prolongan hasta el

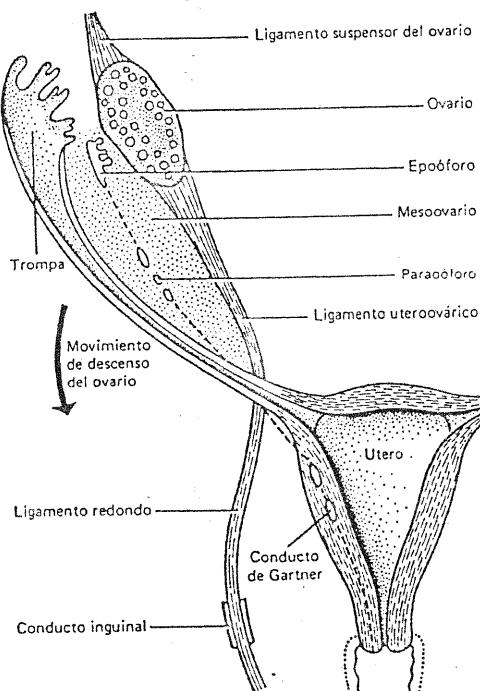


Fig. 2-25. Formación de la trompa, ligamento redondo y ligamentos ováricos. Ubicación de los restos wolffianos.

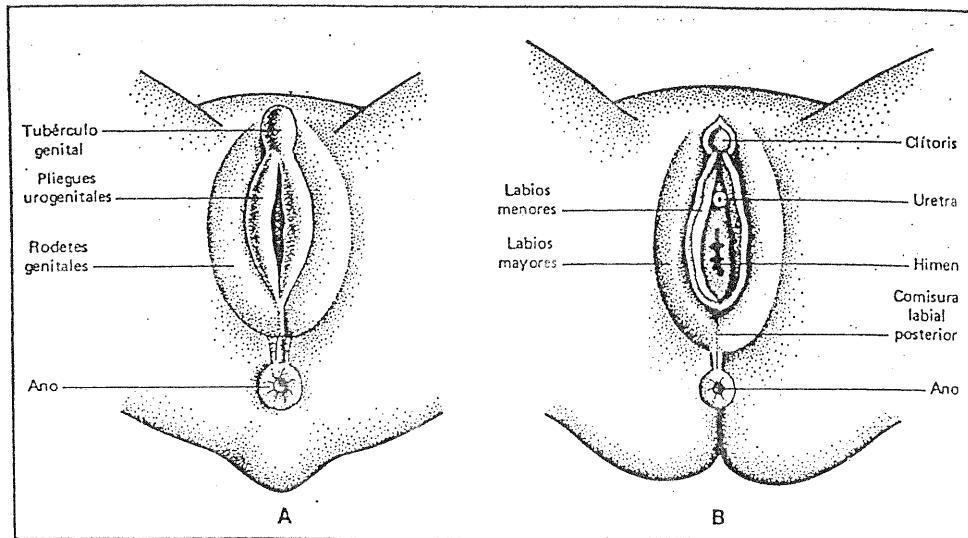


Fig. 2-26. Órganos genitales externos femeninos diferenciados (vulva).

clítoris. Los *labios mayores* derivan de los *rodetes genitales*.

Las glándulas sexuales accesorias en la mujer tienen un desarrollo y una importancia mucho menores que en el hombre. Las glándulas vestibulares mayores o de Bartholin hacen su aparición al final del 3er. mes, en forma de esbozos del epitelio que tapiza el seno urogenital, se saculan durante el 4º mes, para estar completamente diferenciadas en el momento del nacimiento. Divertículos de la uretra originan las glándulas vestibulares menores, entre ellas las de Skene.

Remanentes wolffianos. La regresión del cuerpo de Wolff se inicia, como hemos visto, a la 8^a semana; de él quedan vestigios incluidos en el mesosalpínx y constituyen el órgano de Rosenmüller y el paraoóforo. Como remanente de los conductos de Wolff subsiste una formación tubular de extensión variable, denominada *canal de Gartner*, que se observa en el ligamento ancho, en las proximidades del útero y la pared vaginal. Por otra parte es probable que el extremo cefálico del conducto de Müller no origine el ostium tubario abdominal, sino que persista en forma vestigial y permita la formación de la hidátide de Morgagni.

EMBRIOLOGIA DE LA MAMA

La mama es por su característica el órgano distinto más importante de los mamíferos. Por lo general, durante la 6^a semana del desarrollo embrionario apa-

rece a ambos flancos del cuerpo un espesamiento del ectodermo, las *líneas o crestas mamarias primitivas*, que se extienden desde las regiones axilares hasta las inguinales (fig. 2-27).

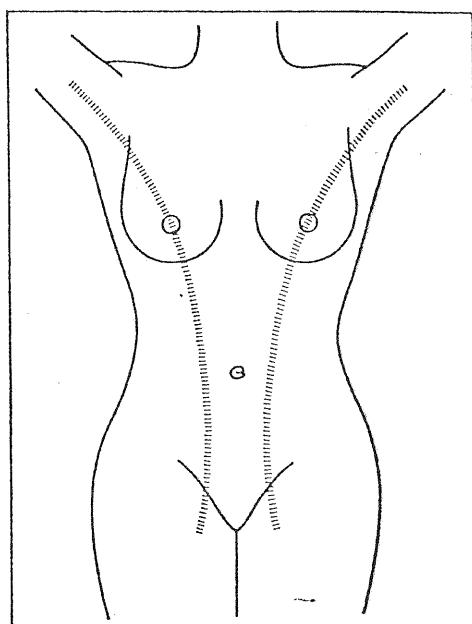


Fig. 2-27. Línea mamaria primitiva.

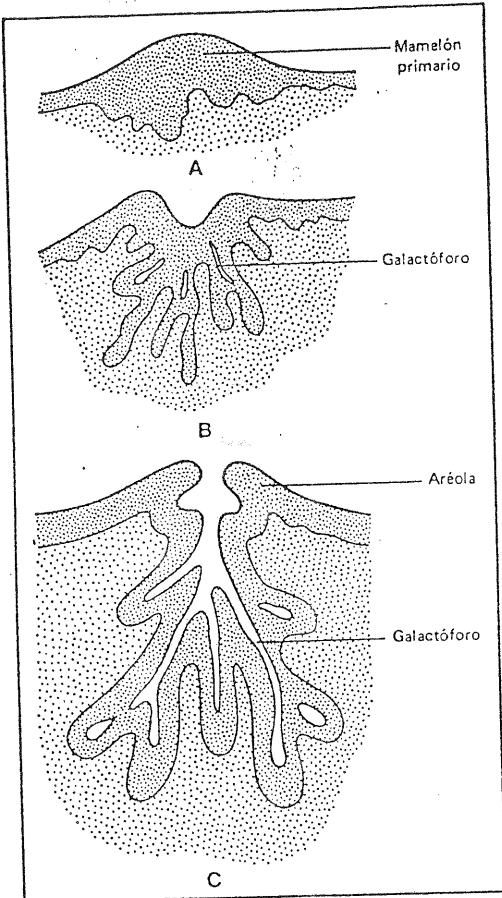


Fig. 2-28. Desarrollo del brote mamilar primitivo.

La línea mamaria regresa rápidamente, y ya en la 8^a semana es muy difícil reconocerla, excepto a nivel del tórax, en el lugar donde se ha de desarrollar la mama; allí una proliferación celular, el *brote mamilar primitivo*, acentúa su crecimiento y presiona en profundidad hacia el tejido subyacente (fig. 2-28). Durante el 3^{er} mes estas masas celulares crecen lentamente, pero luego, en el 4^o mes y los meses siguientes, se irán desarrollando *cordones sólidos* en distintas direcciones en el tejido conjuntivo circundante. Cada uno de estos cordones formará más tarde la pared de los conductos principales y sus extremos terminales se ramificarán varias veces para constituir luego los *conductos menores* y los *ácinos glandulares*.

En el brote mamilar primitivo, por queratinización parcial de sus células, se produce un ahuecamiento, el *seno lactífero*.

En los fetos de 7 u 8 meses la mama se presenta como una depresión en la que desembocan los *conductos lácteos*.

El campo glandular, hundido al comienzo de su desarrollo, va creciendo paulatinamente para formar el *pezón*.

En el momento del nacimiento la mama es semejante en ambos sexos y se presenta con la forma de un nódulo de pocos milímetros de diámetro. La *areola*, escasamente pigmentada, muestra en su centro, en lugar del pezón, una *depresión*.

Entre el 3^o y 5^o día del nacimiento se produce un hecho notable en cerca del 65% de los recién nacidos de ambos性: la glándula experimenta un apreciable aumento de volumen, acompañado frecuentemente de un *derrame mamilar* de aspecto calostral, la llamada "leche de brujas". Este proceso dura de 1 a 4 semanas; luego la mama entra en involución y permanece durante toda la infancia en completo reposo, tanto anatómico como funcional.

Fisiología genital femenina

Los conocimientos acerca de la fisiología sexual femenina se fueron aclarando desde hace relativamente poco tiempo.

Green y Harris, en la década del 40, demostraron la base anatómica del control hipotalámico de la secreción hipofisaria al establecer que la dirección del flujo sanguíneo en el plexo porta hipotalamo-hipofisario se hacía desde el hipotálamo hacia la hipófisis, y que este sistema era el encargado de transportar sustancias que las neuronas hipotalámicas liberaban dentro de los sinusoides del plexo capilar primario. Hoy en día el tema está en revisión pues existen evidencias de la bidireccionalidad del flujo. Estas sustancias, denominadas neurohormonas, son las encargadas de controlar la secreción hipofisaria. Todos los trabajos desarrollados a partir de esta base anatomo-fisiológica dieron soporte al concepto de que el hipotálamo es el puente de integración entre el sistema nervioso central y el endocrino. Los distintos mecanismos que intervienen en el proceso fisiológico están al servicio del óvulo, elemento encargado de perpetuar la especie. La fecundación, la anidación ovular y el desarrollo embrionario se llevan a cabo en la intimidad del aparato genital femenino. Veremos cuál es el papel que desempeña cada uno de los órganos del aparato reproductor antes de estudiar las modificaciones que se producen bajo la influencia del ciclo ovulatorio.

OVARIO

Considerado tanto desde el punto de vista anatómico como fisiológico, el ovario está constituido por tres subunidades endocrinamente activas: el foliculo, el cuerpo lúteo y el estroma e hilio. Estos tres compartimentos producen los mismos tipos de hormonas, pero en proporciones distintas. Sólo algunas de las células germinativas primordiales feminarán en el curso de la vida transformándose en óvulos maduros. El ovario es productor de hormonas, particularmente estrógenos y progesterona, pero además produce andrógenos y relaxina, que determinan el desarrollo del aparato genital y de los caracteres secundarios propios de la mujer. Cabe distinguir tres funciones:

1. *Generativa*: responsable de la reproducción en todos sus aspectos.

2. *Vegetativa o trófica*: promueve el desarrollo de los órganos del aparato genital y lo mantiene en condiciones óptimas para la procreación.

3. *Somática*: determina el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios.

TROMPAS DE FALOPIO

Las trompas tienen por función captar el óvulo una vez desprendido del ovario, servir de ámbito para la fecundación y trasladar el huevo hacia el útero. La *captación ovular* se produce gracias a la actividad muscular de la trompa, que se contrae e incurva al mismo tiempo que rota sobre su eje longitudinal de manera que las franjas del infundíbulo recorren la superficie del ovario, el que, por acción de las fibras musculares y de los ligamentos uteroovárico y tuboovárico, lo aproximan a la trompa. El resultado de este movimiento conjugado es la yuxtaposición de las franjas infundibulares sobre el lugar de la dehesión folicular; de este modo el óvulo, al ser desprendido del folículo, es circundado por esas franjas y desde allí succionado hacia el interior de la ampolla tubaria (fig. 3-1).

UTERO

Por la influencia de los estrógenos y la progesterona se producen en el endometrio una serie de modificaciones que contribuyen a la anidación ovular. Cuando ésta no ocurre la mucosa se desintegra y mezclada con la sangre se elimina al exterior, fenómeno denominado *menstruación*; este fenómeno se repite ciclicamente en la mujer normal cada 28 días, con variaciones de ± 7 días.

En realidad, la menstruación es un fenómeno normal, pero desde el punto de vista de la finalidad del ciclo ovárico es un fracaso de lo obrado por el ciclo ovárico precedente; de ahí que se lo llame también ciclo *infértil*, en oposición con el que es seguido de gravidez, denominado ciclo *fértil*. De acuerdo con los conocimientos brindados por la anatomía y la histología y con las modificaciones que sufre el endometrio a lo largo del ciclo menstrual por la acción

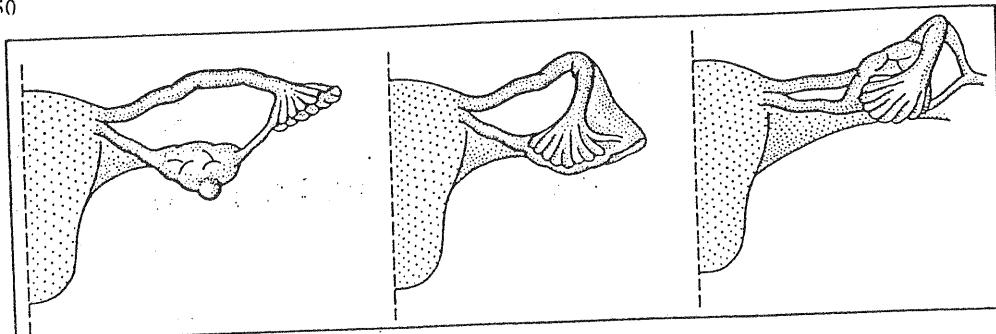


Fig. 3-1. Captación ovular por la trompa.

de las hormonas ováricas, puede decirse que el endometrio está constituido por dos unidades:

1. *Unidad capa basal*: poco o nada sensible a estrógenos y progesterona.

2. *Unidad capa funcional*: muy sensible a estrógenos y progesterona.

Las fibras musculares del miometrio están dispuestas de manera tal que si ocurre el embarazo sus contracciones actúan sinérgicamente con el miocervix durante el trabajo de parto (triple gradiente descendente), mientras que en el caso de hemorragias uterinas las contracciones miometriales contribuyen al logro de la hemostasia.

Por su parte, la mucosa endocervical secreta el moco que llena el conducto cervical, cuya función más importante es la de permitir la migración espermática y además servir de barrera defensiva contra el ascenso de gérmenes desde la cavidad vaginal.

VAGINA

La vagina cumple una doble finalidad: es el órgano de la cópula, receptor del semen en el acto del coito, y cuando la mujer es fecundada se constituye en la vía natural del parto.

Por estar en relación directa con el exterior o por la actividad sexual se halla expuesta a la invasión de gérmenes; sin embargo, en su propio contenido posee un mecanismo de defensa, el bacilo de Döderlein, que actúa como elemento depurador.

En la mujer normal el contenido vaginal tiene un aspecto blanquecino, grumoso, que en el examen

aparece adosado a las paredes del órgano; está constituido por células exfoliadas, bacilos de Döderlein, líquido trasudado y escasos leucocitos.

Este contenido depende de la influencia estrogénica, de ahí que fuera del período de actividad sexual se lo encuentra en cantidades menores, como sucede en la niñez y en la posmenopausia.

Las células vaginales se hallan en constante renovación; a medida que las de la superficie epitelial se desprenden, son sustituidas por otras gracias a la proliferación de la capa basal. Estas células contienen glucógeno, que se convierte por acción enzimática en glucosa, la cual es transformada por los bacilos de Döderlein en ácido láctico; este último le confiere al contenido vaginal un pH ácido de 3,8 a 5, según las fases del ciclo hormonal ovárico, acidez que hace incompatible la vida microbiana patógena (fig. 3-2).

Para que este proceso tenga lugar son necesarias, además de la increción de estrógenos, una temperatura y humedad adecuadas que se obtienen con una buena oclusión vulvar.

VULVA

Los labios mayores, al cerrar la hendidura vulvar, cumplen una función protectora ya que evitan la desecación de la mucosa que tapiza sus distintas formaciones anatómicas. Por su rica vascularización e inervación, las estructuras vulvares desempeñan un papel importante durante la realización del acto sexual. Los labios menores y el clítoris constituyen las zonas erógenas más sensibles, a las que se suma

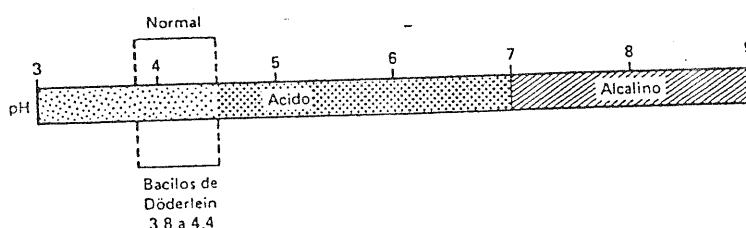


Fig. 3-2. Variaciones posibles del pH vaginal. Ubicación del bacilo de Döderlein en el espectro.

la vagina después de que la mujer ha adquirido experiencia sexual.

Las secreciones de las glándulas anexas protegen a la mucosa de la acción de las secreciones genitales y de la orina y, al lubricar los tejidos vecinos al introito, favorecen la penetración peneana en el comienzo del coito.

REGULACION DE LA FUNCION REPRODUCTORA

El ciclo menstrual de la mujer es la consecuencia de la compleja interacción de procesos entre el hipotálamo, la hipófisis y el ovario. En los últimos 15 años hemos asistido a un notable progreso en los conocimientos de la fisiología del ciclo menstrual.

Pueden establecerse dos características fundamentales de estos últimos conocimientos: 1) la pulsatilidad de la función hipotalámica e hipofisaria, y 2) el papel central del ovario como responsable del patrón cíclico de la secreción de gonadotrofinas a través de la fluctuación periódica de los niveles de esteroides sexuales.

La secuencia de eventos que se presentan en el ciclo menstrual es la siguiente: pequeña elevación inicial de FSH, reclutamiento folicular, desarrollo del folículo dominante, aumento progresivo de los niveles de estradiol plasmático hasta alcanzar un nivel umbral, pico de LH, estallido folicular con liberación del ovocito maduro, formación del cuerpo amarillo, involución del cuerpo amarillo, menstruación.

Ovario

El ovario se comporta de esta manera como el centro del sistema produciendo inicialmente un feedback negativo y posteriormente uno positivo a nivel central, y desencadenando el pico preovulatorio de gonadotrofinas, responsable final de la liberación ovular.

Se describirán a continuación las estructuras centrales de la regulación del ciclo menstrual.

Hipotálamo

Se designa con el nombre de hipotálamo a la región del cerebro que rodea al sector inferior del tercer ventrículo. El límite superior o dorsal del hipotálamo está señalado por el surco hipotalámico situado en la superficie del tercer ventrículo. El límite inferior o ventral corresponde a la cara inferior del cerebro, desde el borde inferior del quiasma óptico hasta los cuerpos mamílares, es el más importante por su relación con la hipófisis. A nivel de esta cara el hipotálamo está delimitado por una delgada pared en forma de embudo que se conoce como infundíbulo o tuber cinereum, que se prolonga en el tallo hipofisario y en la neurohipófisis.

Los límites anterior y posterior están representa-

dos por un plano hipotético que pasa por la lámina terminal para el primero y otro que va desde la comisura posterior hasta los cuerpos mamílares para el segundo.

El hipotálamo está compuesto por una gran cantidad de neuronas pequeñas y gigantes. Para identificar la topografía del hipotálamo se habla de *núcleo*, cuando es posible reconocer agrupamientos celulares bien característicos, y de *área* o *región* para los sectores en los que no existe una definición citoarquitectónica clara. Los núcleos y áreas hipotalámicas se agrupan en las siguientes regiones (fig. 3-3):

1. *Región paraventricular:* constituida por el núcleo infundibular, también llamado arcuato o subventricular.

2. *Región preóptica:* en ella se encuentran las áreas preópticas medial y lateral.

3. *Región lateral:* contiene al los núcleos tuberis y el área hipotalámica lateral.

4. *Región supraóptica:* comprende a los núcleos supraóptico, paraventricular y el área hipotalámica anterior.

5. *Región infundibular:* en ella se encuentran los núcleos hipotalámico, ventromedial y dorsomedial.

6. *Región mamilar:* sector más posterior del hipotálamo que contiene subdivisiones de los cuerpos mamílares.

Hipófisis

La glándula hipofisaria es una estructura compleja, alojada en una cavidad de paredes óseas, la *silla turca*, que se encuentra en el hueso esfenoides. Se halla separada de la cavidad craneal por una extensión de la duramadre, denominada diafragma de la hipófisis, a través de la cual llegan el tallo infundibular y los vasos.

La hipófisis se forma en una fase incipiente de la vida embrionaria por fusión de dos proyecciones ectodérmicas de origen diferente. La *neurohipófisis* se desarrolla a partir del ectodermo neural, mientras que la *adenohipófisis* lo hace a partir de una evaginación del ectodermo del estomodeo, que recibe el nombre de bolsa de Rathke.

Una vez finalizado el desarrollo, la hipófisis queda constituida por dos sectores netamente diferenciables (fig. 3-4): 1) la porción glandular o adenohipófisis y 2) la porción nerviosa o neurohipófisis. La adenohipófisis consta de tres componentes: a) pars distalis; b) pars tuberalis y c) pars intermedia.

La neurohipófisis también está compuesta por tres partes: a) lóbulo neural o proceso infundibular; b) tallo infundibular y c) Eminencia media.

Aunque la Eminencia media se clasifica anatómicamente como parte de la neurohipófisis y es atravesada por fibras de los núcleos supraóptico y paraventricular, en realidad está vinculada fundamentalmente con la regulación de la hipófisis anterior.

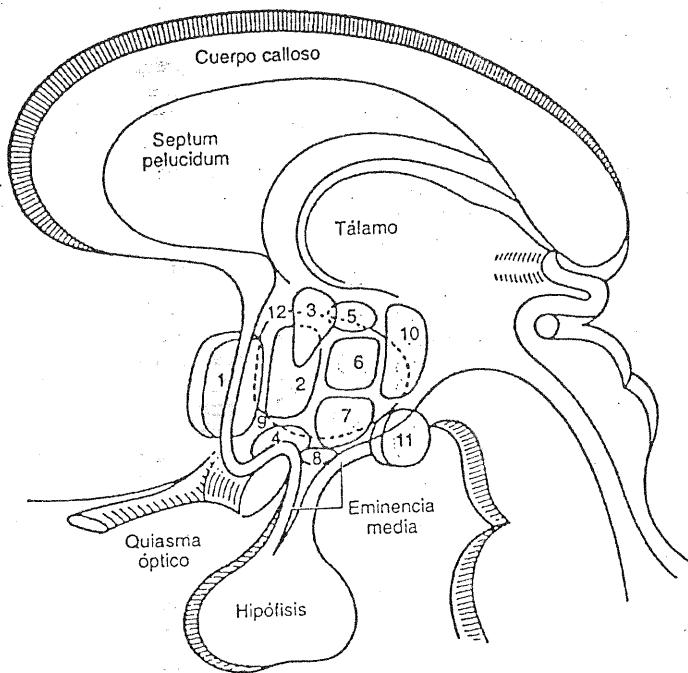


Fig. 3-3. Áreas y núcleos hipotalámicos. 1: área preóptica (medial y lateral); 2: área hipotalámica anterior; 3: núcleo paraventricular; 4: núcleo supraóptico; 5: área hipotalámica dorsal; 6: núcleo dorsomediano; 7: núcleo ventromediano; 8: núcleo arquato; 9: núcleo supraquiasmático; 10: área hipotalámica superior; 11: cuerpos mamillares; 12: área hipotalámica lateral. (De Mogilevsky, Jaime A.; Schiaffini, O.: *Hipófisis. Control de su secreción*. López Libreros Editores, 1972.)

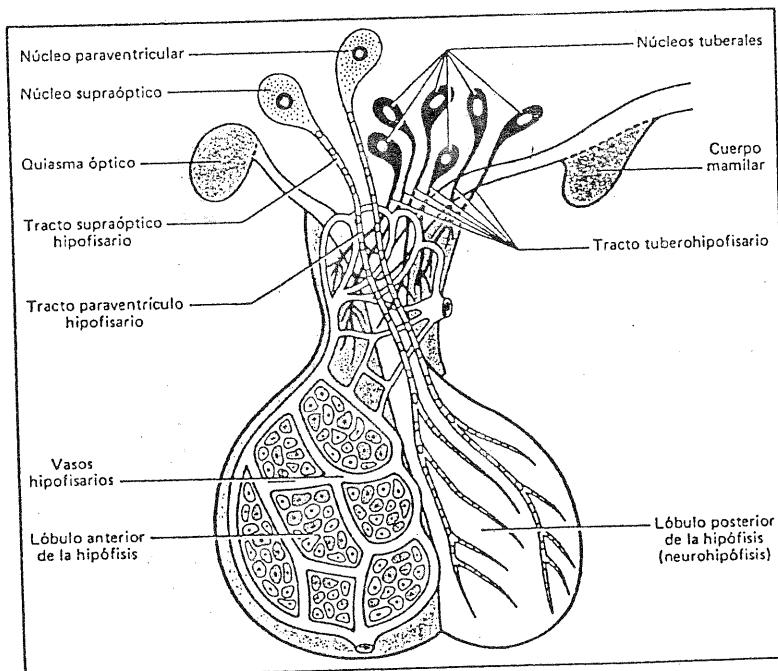


Fig. 3-4. Hipófisis. Estructura y conexiones.

Anteriormente se dividía a las células adenohipofisarias, en cuanto a su afinidad por diferentes colorantes, en eosinófilas, cianófilas y cromófobas. En la actualidad se ha demostrado que esto puede ser un simple artificio que revela un particular estado funcional de la célula. Por estudios inmunohistoquímicos (uso de anticuerpos específicos para una hormona dada) se puede reconocer en ciertos tipos celulares a la célula que específicamente produce cierta hormona. Se ha llegado al consenso de que existen grupos celulares específicos que sintetizan, almacenan y segregan determinado tipo de hormonas en forma de gránulos secretorios.

Por ultramicroscopía se han descrito seis tipos celulares diferentes dentro de la adenohipófisis:

Somatotropos. Son las células más numerosas de la adenohipófisis. En la pars distalis representan alrededor de la mitad de la población celular. Producen la hormona de crecimiento (STH o GH).

Lactotropos. Pueden diferenciarse de los somatotropos por su mayor diámetro y porque poseen gránulos de secreción de mayor tamaño. Se hallan dispersos en la pars distalis y son numerosos en el embarazo y la lactancia. Elaboran prolactina (PRL).

Tirotropos. Son las menos abundantes de la pars distalis. Producen tirotrofina (TSH).

Gonadotropos. No hay acuerdo sobre si existen dos tipos diferentes de células gonadotropas, uno que segregá hormona foliculostimulante (FSH) y otro que segregá luteinizante (LH), pero hay argumentos a favor de que un solo tipo celular segregá ambas gonadotrofinas.

Corticotropos. Existen en escaso número en los primates.

Melanotropos. Dos tipos celulares. El tipo 1 es más abundante y el tipo 2 el de forma estrellada y con gránulos más pequeños.

La población celular de la neurohipófisis es escasa y está representada por los pituicitos, cuya verdadera función no está determinada, y de los cuales se cree que cumplen funciones de sostén y transporte nutritivo, aunque se les ha atribuido capacidad para liberar hormona antidiuretica (ADH) y ocitocina. Los mayores constituyentes de la neurohipófisis son los axones de las neuronas de los núcleos supraóptico y paraventricular neurohipofisario. Estos axones transportan los gránulos de secreción de los péptidos ocitocina y ADH.

Circulación portal hipotalamo-hipofisaria

La sangre que irriga la adenohipófisis debe recorrer previamente la zona basal del hipotálamo. Se establece un sistema de comunicación excepcional que se ha clasificado como circuito de ahorro. Pequeñas cantidades de sustancias segregadas en la eminencia media alcanzan la hipófisis anterior en concentraciones considerables sin quedar diluidas en la

circulación general. Hasta hace poco se consideraba que este flujo era unidireccional y se lo denominaba sistema porta hipofisario. Pero existen evidencias actuales de que en este sistema vascular hay flujos ascendentes y descendentes.

La zona cercana a la eminencia media está irrigada por una red de vasos arteriales que se prolongan en sentido descendente pasando a constituir los llamados *vasos portales largos*; a ellos se unen los provenientes de la zona más alta del tallo hipofisario: los *vasos portales cortos*. Ambos constituyen la red sínusoidal que nutre e informa a la adenohipófisis. También se sabe en la actualidad que la neurohipófisis posee una trama vascular iniciada en la región de la eminencia media y que se prolonga hasta el lóbulo posterior, y existen numerosos canales de desagüe desde este sistema hasta el seno cavernoso (fig. 3-5).

En el animal de experimentación se han detectado, en la sangre de la circulación portal, hormonas segregadas en la adenohipófisis en concentraciones superiores a las de la circulación general. Esto sugiere la existencia de un flujo ascendente. De este modo se establece un sistema bidireccional de información entre hipotálamo e hipófisis que se denomina ultracorto.

UNIDAD HIPOTALAMO-HIPOFISARIA: SUS HORMONAS

La actividad hormonal del lóbulo anterior de la hipófisis está controlada por el hipotálamo mediante sustancias que se denominan *fatores de liberación (RF; releasing factors)* u *hormonas de liberación (RH; releasing hormones)* y por *fatores de inhibición (IF; inhibiting factors)* u *hormonas de inhibición (IH)*:

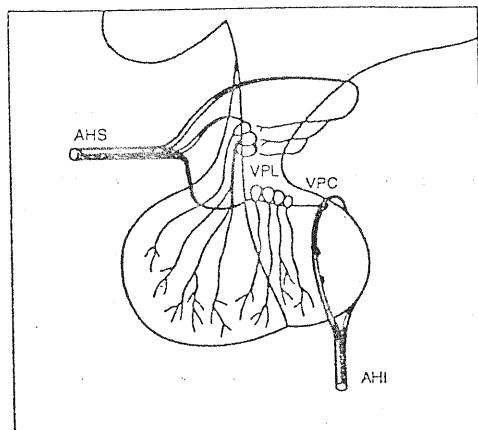


Fig. 3-5. Representación esquemática de la circulación hipotalamo-hipofisaria. AHS: arteria hipofisaria superior; VPL: vasos portales largos; VPC: vasos portales cortos; AHI: arteria hipofisaria inferior.

inhibiting hormones) que son llevados a la hipófisis por el sistema porta hipotalamohipofisario.

La existencia de hormonas hipotalámicas que estimulan o inhiben la liberación de hormonas hipofisarias está bien establecida. Los estudios clínicos demuestran su importancia en medicina y se les han encontrado muchas aplicaciones clínicas que serán aún más en el futuro.

Hormonas hipotalámicas

Son las encargadas de controlar la liberación de hormonas por la hipófisis. Incluyen las siguientes: 1. factor liberador de corticotrofina (CRF); 2. hormona liberadora de tirotrofina (TRH); 3. hormona liberadora de gonadotrofinas (Gn-RH); 4. hormona inhibidora de la hormona de crecimiento (somatostatina) (GH-IH); 5. hormona liberadora de la hormona de crecimiento (STH-RH o GH-RH); 6. factor liberador de prolactina (PRF); 7. factor inhibidor liberador de prolactina (PIF); 8. factor inhibidor de hormona estimulante de los melanocitos (MSH-IF); 9. factor liberador de hormona estimulante de los melanocitos (MSH-RF).

1. Factor liberador de corticotrofina (CRF). Esta hormona hipotalámica que se libera en respuesta al estrés y que a su vez estimula la liberación de ACTH fue la primera en ser descubierta. La utilidad médica puede ser tanto diagnóstica como terapéutica. La falta de aumento de la ACTH en respuesta a la aplicación del CRF podría significar lesión de la hipófisis.

2. Hormona liberadora de tirotrofina (TRH). La TRH regula la secreción de tirotrofina (TSH) de la hipófisis anterior. Los estudios realizados demuestran que la TRH no sólo estimula la secreción de TSH sino también la de prolactina. La administración endovenosa de 200 µg de TRH genera la liberación de TSH y prolactina. La TSH alcanza su máximo en personas eutiroideas a los 15 o 30 minutos después de la inyección, y vuelve a ser normal en una o dos horas, mientras que la PRL se incrementa de 2 a 6 veces con respecto al nivel basal.

3. Hormona liberadora de gonadotrofina (Gn-RH). En un principio se postuló la existencia de dos factores liberadores para las gonadotrofinas: uno para LH y otro para FSH, pero estudios posteriores permitieron comprobar que un solo factor hipotalámico induce la secreción de ambas gonadotrofinas (Schally-Guillemin, 1971). La hipófisis producirá LH o FSH, o ambas, frente al estímulo hipotalámico regulado por los esteroides sexuales. La Gn-RH es un decápепtido sintetizado por las células peptídicas hipotalámicas de la eminencia media (núcleo arcuato); se halla bajo un fuerte control catecolaminérgico y ejerce su acción en la adenohipófisis a través del sistema receptor específico de membrana adenilciclasa (AMPc).

4. Hormona inhibidora de la hormona de crecimiento (GH-IH). La somatostatina es la encargada

de inhibir la secreción de somatotrofina (GH) hipofisaria.

5. Hormona liberadora de la hormona de crecimiento (STH-RH). La secreción de hormona de crecimiento está regulada por hormonas liberadoras e inhibidoras del hipotálamo (somatostatina).

El lugar de formación de estas hormonas ha sido localizado en áreas hipotalámicas, particularmente en la eminencia media donde se encuentran en elevada concentración; esto no significa que su síntesis se efectúa sólo en esta región, puesto que al parecer ése es el sitio en que se almacenan. En realidad se producen en un área más extensa que comprende hacia adelante la región supraquiasmática, hacia atrás el núcleo arcuato y en la parte superior el núcleo paraventricular, lo que en conjunto se denomina área hipofisotropa. Esta se halla relacionada por medio de conexiones directas o indirectas con zonas extrahipotalámicas (sistema límbico), que ejercen su influencia en la síntesis de factores de liberación e inhibición.

6. Factor liberador de prolactina (PRF). Aunque la TRH estimula la liberación de prolactina, como ya se ha visto, puede que exista un factor liberador de prolactina independiente, si bien todavía no se lo ha podido aislar.

7. Factor inhibidor de la liberación de prolactina (PIF). La secreción de prolactina está bajo control inhibitorio del hipotálamo. La dopamina y otras sustancias dopamínergicas (GABA) son las encargadas de inhibir la secreción de prolactina.

8. Factor inhibidor de la hormona estimulante de los melanocitos (MSH-RF) y factor inhibidor de la hormona estimulante de los melanocitos (MSH-IF). Ambos son encargados de estimular o inhibir la secreción de la hormona estimulante de los melanocitos. No tienen relación con el eje gonadal.

Hormonas hipofisarias

Las hormonas de la adenohipófisis entran dentro de la clase de hormonas proteicas o polipeptídicas. Se forman por la condensación de aminoácidos. Incluyen las siguientes: 1) hormona foliculoestimulante (FSH); 2) hormona luteinizante (LH); 3) hormona tiroestimulante o tirotrofina (TSH); 4) hormona de crecimiento o somatotrofina (GH o STH); 5) prolactina u hormona lactogénica (PRL); 6) hormona adrenocorticotrófica (ACTH); 7) hormona melanocitoestimulante (MSH).

1. Hormona foliculoestimulante (FSH). Es una glucoproteína de peso molecular de alrededor de 30.000 y que se halla constituida (como las otras glucoproteínas LH y TSH) por dos subunidades: α y β . La subunidad α es casi idéntica a la subunidad α de la LH y TSH. La actividad hormonal parece radicar en la subunidad β . La fuente de producción son los gonadotropos.

2. Hormona luteinizante (LH). Es una glucoproteína de peso molecular entre 26.000 y 34.000, constituida también por dos unidades α y β .

El contenido de ácido siálico es menor que en la FSH, mientras que los demás carbohidratos son los mismos que los de la FSH. También es producida por los gonadotropos y se especula con la existencia de los gonadotropos específicos para LH y FSH.

3. Hormona tiroestimulante o tirotrofina (TSH). Es la tercera glucoproteína, también constituida por dos subunidades, α y β , cuyo peso molecular es de alrededor de 28.000. Es segregada por los tirotropos adenohipofisarios.

4. Hormona de crecimiento o somatotrofina (STH o GH). Es una proteína lineal constituida por 191 aminoácidos y cuyo peso molecular es de alrededor de 21.000.

5. Prolactina u hormona lactogénica (PRL). La denominación de *luteotrofina* proviene de que en los roedores esta hormona tiene una acción trófica sobre el cuerpo amarillo. Esta acción no ocurre en el ser humano ya que la PRL en concentraciones elevadas tiene efecto *luteolítico*.

La segregan los lactotropos hipofisarios y su peso molecular es de alrededor de 24.000. Es una proteína lineal de 198 aminoácidos.

6. Hormona adenocorticotrófica (ACTH). Los corticotropos segregan un péptido de 39 aminoácidos y cuyo peso molecular es de 4.500. La potencia biológica radica en los primeros 24 aminoácidos de la cadena.

7. Hormona melanocitoestimulante (MSH). Es producida en la pars intermedia hipofisaria. Se han encontrado dos polipéptidos, la α -MSH y la β -MSH, cuya estructura química guarda cierta similitud con la ACTH.

Áreas nerviosas extrahipotalámicas relacionadas con la función reproductora

Así como el hipotálamo regula la función de la hipófisis, otros centros nerviosos intervienen en el área hipofisotropa del hipotálamo mediante neurotransmisores (dopamina, serotonina, norepinefrina) que adecuan la producción de hormonas de liberación o de inhibición. Dentro de estos centros el más importante es el sistema límbico, que comprende la amígdala, el hipocampo, el septum y el área límbica meocerebral.

La *amígdala* ejercería una influencia inhibitoria sobre la maduración sexual (retraso puberal) así como en la diferenciación sexual del SNC. En la *amígdala* y en casi todo el sistema límbico se han identificado receptores para hormonas esteroideas. La *glándula pineal* es otra estructura nerviosa cuya participación se ha postulado en el control de ciertas actividades endocrinas.

Es conocido que la *glándula pineal* produce dos ti-

pos de sustancias con actividad hormonal: los pinealoides y otros compuestos de naturaleza peptídica. Dentro de los pinealoides, la *melatonina* y el 5-metoxitriptofol son los más conocidos. Está probada la influencia antigonadotrófica que ejerce la pineal.

Neurotransmisores

Existen en el SNC una serie de sustancias que actúan como mediadores químicos o neurotransmisores. En el grupo de estas sustancias son particularmente importantes las *aminas biogénas*, y dentro de ellas se consideran las *catecolaminas*, las *indolaminas* y la *acetilcolina*.

Catecolaminas. El cerebro humano contiene grandes cantidades de *noradrenalina* y *dopamina*. La biosíntesis de las mismas reconoce como precursor al aminoácido L-tirosina incorporado con la dieta. El primer paso de la cadena comprende la hidroxilación de la L-tirosina a L-dihidroxifenilalanina (L-dopa).

Sobre la L-dopa actúan la enzima dopadescarboxilasa, que la convierte en *dopamina* (DA). La *dopamina* ejerce una influencia significativa sobre la secreción de prolactina. Existen dos pools de dopamina. Uno que le llega a la hipófisis desde el hipotálamo e impide la secreción de prolactina, y otro que puede producir la insolubilización de la hormona. Se dispone de ciertas drogas con acción dopamínnergica que ejercen una acción inhibidora sobre los núcleos hipotalámicos.

Indolaminas. La *serotoninina* (5-hidroxitriptamina) es considerada en la actualidad un neurotransmisor a nivel del sistema nervioso central. Las neuronas sintetizan la serotoninina a partir del triptófano incorporado con la dieta, el que es hidroxilado para transformarse en 5-hidroxitriptamina (*serotoninina*).

La importancia de la serotoninina como transmisor sináptico ha sido enfatizada últimamente en relación con un probable mecanismo serotoninérgico en el control de la secreción de prolactina por la hipófisis.

La degradación enzimática de la serotoninina se lleva a cargo de la enzima monoaminoxidasa (MAO), que la transforma en 5-hidroxiindolacetaldehído para finalmente eliminarse como *ácido 5-hidroxiindolacético*.

La serotoninina actúa como precursora de la síntesis de melatonina (N-acetyl-5-metoxitriptamina) en la glándula pineal.

Nos hemos referido anteriormente a la probable participación de la glándula pineal a través de la melatonina en el control de la secreción gonadotrófica y en el ciclo reproductivo de los mamíferos.

Otras sustancias que podrían actuar como neurotransmisores en el SNC. Además de las nombradas anteriormente, en la actualidad se considera que una serie de sustancias que normalmente se hallan en el sistema nervioso central pueden actuar como

transmisores sinápticos. De ellas han merecido principal atención el *ácido gamma-aminobutírico* (GABA) y la llamada *sustancia P*.

Por otra parte, el lóbulo posterior de la hipófisis almacena neurohormonas que se producen en el hipotálamo y que son conducidas hasta allí por las fibras nerviosas del tracto supraóptico paraventricular hipofisario (neurocrinia). Estas hormonas son la *ocitocina* y la *vasopresina* (nonapéptidos que también han sido sintetizados).

La *ocitocina* estimula la contracción miometrial del útero gestante y de las células mioepiteliales de la mama facilitando durante la lactancia la eyeción láctea. Su acción sobre la fibra miometrial está condicionada por las hormonas sexuales. Por lo general la sensibilidad uterina con respecto a esta hormona es máxima cuando predominan los estrógenos y mínima cuando prevalece la progesterona.

La *vasopresina* produce dos efectos distintos, uno sobre los vasos sanguíneos, causando su contracción, y otro sobre la parte distal del nefrón, aumentando la resorción de agua (efecto antidiurético); este hecho hizo pensar erróneamente en la existencia de dos hormonas, vasoconstrictora y antidiurética.

Mecanismos de regulación hormonal reciproca

Con este nombre se distinguen todas las combinaciones encargadas de mantener el equilibrio entre los sistemas endocrinos. Por su alta complejidad y simergismo han sido llamados *servomecanismos*, *mecanismos de feedback* o *mecanismos de retroalimentación*.

De acuerdo con los conceptos modernos y de un modo general, se puede decir que un aumento del nivel sanguíneo de hormonas, producto de síntesis glandulares, inhibe la secreción de las hormonas hipofisarias correspondientes, y a la inversa, la disminución de niveles sanguíneos de sustancias hormonales provoca la liberación de hormonas hipofisarias.

Estos mecanismos son denominados *feedback negativos* porque las variaciones hormonales de las glándulas periféricas producen un signo contrario en el factor hipofisario correspondiente. En cambio, los mecanismos de regulación positivos o *feedback positivos* son aquellos en los cuales los aumentos de las hormonas periféricas promueven el aumento de las hormonas hipofisarias de las que dependen (el pico ovulatorio LH se debe al aumento del nivel hormonal estrogénico, por ejemplo).

Clasificación de los mecanismos de regulación

Según participen el hipotálamo, áreas del SNC, la adenohipófisis y las glándulas periféricas se distinguen tres tipos de mecanismo de regulación: 1) largos, que se subdividen en directos, indirectos y mixtos, 2) cortos y 3) ultracortos.

1) Mecanismos de regulación hormonal largos. Son aquellos que establecen relaciones entre las glándulas periféricas y la adenohipófisis, con participación o no del SNC. Pueden ser directos, indirectos o mixtos.

a) *Feedback directo*. Puede ser positivo o negativo. El lóbulo anterior de la hipófisis recibe la señal (receptor) y emite la respuesta actuando como amplificador (fig. 3-6, A).

b) *Feedback indirecto*. Se distingue de los anteriores porque participan en ellos estructuras del SNC. En este caso la señal emitida por la glándula periférica es captada por receptores localizados en el SNC; éstos envían la orden a la hipófisis, que actúa como amplificador (fig. 3-6, B).

c) *Feedback mixto*. La señal de los órganos periféricos es captada al mismo tiempo por estructuras extrahipotalámicas y por la hipófisis (fig. 3-6, C).

2) Mecanismos de regulación hormonal cortos. La señal es emitida por el lóbulo anterior de la hipófisis y es captada por las estructuras del SNC (hipotálamo), que preparan la respuesta y la envían nuevamente a la adenohipófisis (fig. 3-6, D). En este mecanismo no intervienen hormonas periféricas. Este sería el mecanismo de regulación de las gonadotrofinas y de la Gn-RH.

3) Mecanismos de regulación ultracortos. En este mecanismo un mismo factor liberado emite la señal y la respuesta en el propio hipotálamo, lo que trae como consecuencia que un factor elaborado en gran cantidad puede inhibir su propia producción (fig. 3-6, E).

De la interrelación del SNC y la función ovárica sabemos que la increción de hormonas hipofisarias se encuentra bajo el control de dos niveles de regulación neural:

a) El primer nivel se halla situado en el área hipofisotropa del hipotálamo y se caracteriza por actuar por un mecanismo de tipo tónico. El feedback negativo de los estrógenos sobre la producción de FSH se ejerce a este nivel.

b) El segundo nivel de regulación tiene características cíclicas; su centro está ubicado en las áreas preóptica e hipotalámica anterior (núcleo arcuato). Sobre este centro cíclico se ejerce el feedback positivo de los estrógenos que conduce a la descarga cíclica de LH y FSH.

Este sistema cíclico recibe estímulos de estructuras neuronales hipotalámicas y extrahipotalámicas como el sistema límbico, que coadyuvan manteniendo una secreción de carácter cíclico.

RECEPTORES HORMONALES

Consideraciones generales. Huxley, en 1935, definió a las hormonas como moléculas que transfieren información de un grupo celular a otro.

La duración del efecto hormonal, así como su intensidad, están condicionadas por la naturaleza de la

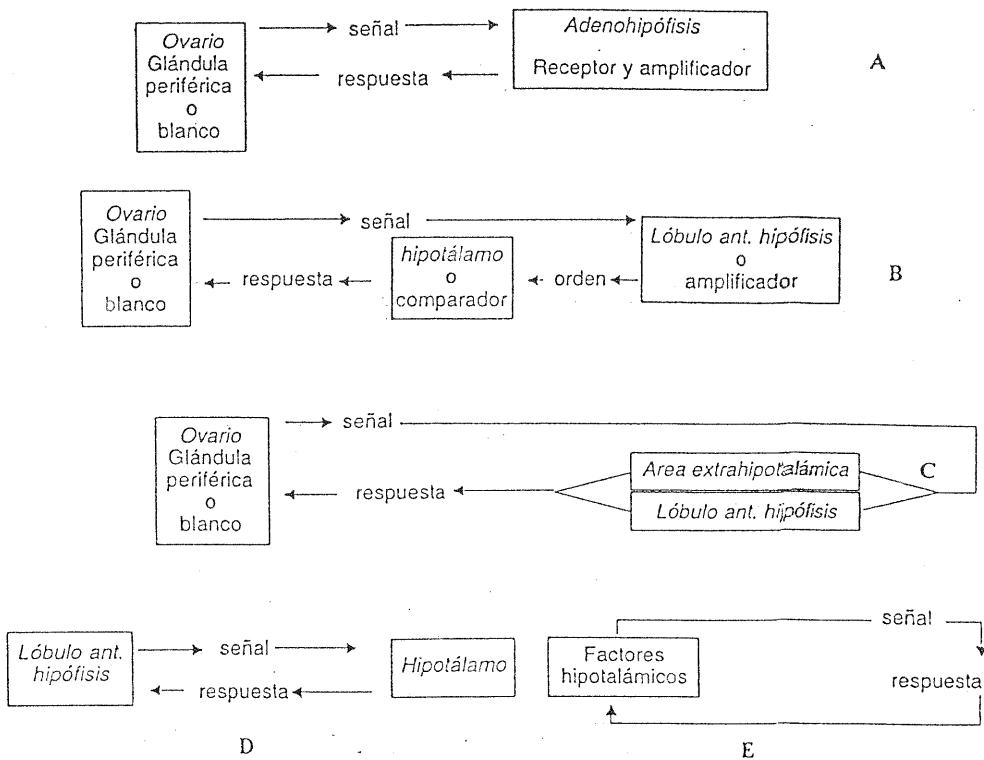


Fig. 3-6. Mecanismos de regulación hormonal. Explicación en el texto.

hormona y por el tipo de célula receptora, considerando a ésta como la célula blanco sobre la cual ejerce su acción.

Las hormonas se pueden clasificar en grupos de acuerdo con el tipo de respuestas que desencadenan:

a) Hormonas de respuesta rápida de corta duración y en relación con la concentración hormonal. Ejemplos de éstas son las hormonas de los lóbulos anterior y posterior de la hipófisis (prolactina, gonadotrofina) así como también la adrenalina, los factores liberadores, etcétera.

b) Hormonas de respuesta celular más lenta, observada al cabo de horas o días de la administración, y cuyos efectos persisten por más tiempo (ejemplo: hormonas tiroideas y esteroideas).

Ambos grupos tienen mecanismos de acción distintos. Las hormonas esteroideas necesitan penetrar en la célula para actuar, donde se encuentran receptores localizados en estructuras citoplasmáticas y nucleares.

Las del primer grupo, en cambio, interactúan con los receptores localizados en la membrana celular y no necesitan penetrar en la célula para ejercer sus efectos.

Se define como **receptor** a la entidad celular de naturaleza proteica que une específicamente determinada hormona o fármaco y que, como consecuencia, inicia procesos a nivel celular que dan lugar a la respuesta fisiológica.

Características del receptor. Los criterios que hacen que a un grupo celular se le atribuya la función de receptor son: a) saturabilidad del receptor por la hormona, b) afinidad del receptor por la hormona y c) reversibilidad de la unión de la hormona al receptor.

Estos parámetros están regulados por constantes de asociación-disociación del complejo hormona-receptor que son características para cada uno. A bajas concentraciones hormonales la respuesta aumenta linealmente con el incremento de hormonas, mientras que llega un momento que los incrementos ulteriores no aumentan el número de receptores ocupados ni la respuesta fisiológica, pues el sistema ha sido totalmente saturado. Una hormona tendrá por su receptor tanta mayor afinidad cuanto más estable sea el complejo hormona-receptor, es decir, cuanto más resistente sea la disociación.

Localización del receptor. Respecto de la locali-

GINECOLOGIA

58

zación celular de los receptores hay, como ya se dijo, dos tipos de hormonas. Un primer grupo requiere penetrar dentro de la célula para ejercer su efecto; por ejemplo, los esteroides sexuales. En este caso existen dos tipos de receptores, uno *citoplasmático* y otro *nuclear*, y las hormonas actúan fundamentalmente sobre la actividad transcripcional de la cromatina. El segundo grupo de hormonas (por ejemplo, gonadotrofinas) posee receptores localizados en la *membrana plasmática* y están asociados a sistemas de traducción y amplificación que involucran como segundos mensajeros a nucleótidos cíclicos.

Mecanismo de acción. Cuando la hormona interacciona con el receptor, se forma el *complejo hormona-receptor (HR)*. Este se relaciona con una estructura efectora primaria, que puede ser un sistema enzimático sobre el cual ejerce influencia directa el complejo HR o una enzima afectada a un cambio metabólico importante, o bien una estructura efectora, secundaria, o que puede dar origen a una nueva señal o mensajero, y que a su vez influye sobre otros sistemas enzimáticos citoplasmáticos o nucleares (efectores secundarios) u origina nuevos mensajeros. Este mecanismo de acción se denominan *sistema amplificador*; opera en cascada y determina que un cambio en la concentración hormonal de 10^{-10} a 10^{-9} M puede dar lugar a una respuesta fisiológica que involucra el incremento en la concentración de un metabolito de 10^{-4} a 10^{-3} M. Se ha producido de esta manera una amplificación de la señal hormonal del orden del millón de veces. El receptor se asocia al efector (I) primario —por ejemplo, adenilciclasa para el caso de las gonadotrofinas— únicamente en presencia de la hormona, mientras que en su ausencia está libre en la membrana. Lo mismo es válido para estructuras citoplasmáticas.

La hormona esteroide, al unirse al receptor citoplasmático (HRC), adquiere una enorme afinidad por estructuras cromatinicas, donde interactúa a nivel de la síntesis de RNA. Este complejo HRC en su conjunto opera como efecto primario.

Los órganos "blanco" sobre los cuales actúan las gonadotrofinas son: a) para la LH, las células de Leydig; en el testículo, el ovario y el tejido intersticial, las células de la teca del folículo en desarrollo, las células de la granulosa del folículo y el cuerpo lúteo; b) respecto de la FSH, los órganos "blanco" son los túbulos seminíferos y las células de Sertoli en el testículo y las células de la granulosa en el ovario.

Numerosos estudios han demostrado que la hormona luteinizante (LH) tiene una función reguladora de la esteroidogénesis testicular y ovárica.

El locus principal de acción de la LH sobre la esteroidogénesis se localizó en los mecanismos de conversión de colesterol a progesterona a nivel mitocondrial. Ciertas proteínas fosforiladas por proteinquinas específicas (dependientes del AMP cíclico) estarían relacionadas con este importante

proceso regulatorio. Algunas actuarian a nivel de la incorporación o transporte del colesterol a la mitocondria, así como también induciendo los pasos metabólicos dentro de esta organela para la síntesis de pregnenolona. La pregnenolona sintetizada pasa nuevamente al citoplasma, donde se completa la esteroidogénesis a nivel del retículo endoplasmático.

Se observó en el cuerpo lúteo, de igual modo que en los folículos de de Graaf y en el tejido intersticial ovárico, que por acción de la LH se producía un incremento inmediato de la actividad de la adenilciclasa, seguido por el aumento del AMP cíclico que culminaba con la síntesis de la progesterona. Se constató también que el nucleótido cíclico reproducía los efectos de la hormona trófica aun en ausencia de ésta. Se produciría la unión del AMP cíclico a subunidades ovulatorias de fracciones específicas de proteinas quinasas de la célula efectora.

El aumento de la actividad fosforilante en el citoplasma después de la administración de LH es continuado por un incremento en la fosforilación de proteinas no histónicas cromosómicas.

La fosforilación de las proteinas nucleares produce una activación de determinados genes. Ello permite la expresión de genes específicos por un aumento de sitios de iniciación de ARN y el incremento en la actividad de la ARN polimerasa. Esta información a nivel citoplasmático es traducida en síntesis de proteinas específicas (fig. 3-7).

Ese mecanismo es semejante para todas las células "blanco" sobre las que actúa la LH.

En experiencias realizadas in vitro se observa que con inhibidores de la síntesis proteica, como la cicloheximida, disminuye la producción de testosterona inducible por la LH en células de Leydig.

En células de Leydig existen dos proteinas específicas; una de ellas es inducible por LH y se demostró que su síntesis está mediada por aumento de RNAm, de novo, ya que se inhibe en presencia de actinomicina D.

La FSH actúa también aumentando la síntesis testicular de ARN y por ende la síntesis proteica, pero no está involucrada en el control ovárico de la síntesis de esteroides. La FSH induce y activa los receptores para LH y actúa asociada a la LH para la formación del cuerpo lúteo.

La LH inicia los procesos de ovulación, maduración ovular y luteinización folicular.

Luego de su biosíntesis, las hormonas esteroides sexuales son secretadas a la corriente sanguínea donde actúan a distancia. Sus órganos "blanco" son estructuras del sistema nervioso central, piel de zonas efectoras, riñón, suprarrenales, hipófisis y glándulas anexas a las gónadas. Circulan en su mayor parte unidas a proteinas, pero la fracción libre es la biológicamente activa, ya que es la única que se une a su receptor específico.

Receptores esteroideos. Los estrógenos tienen receptores en el útero, vagina, mama, hipotálamo,

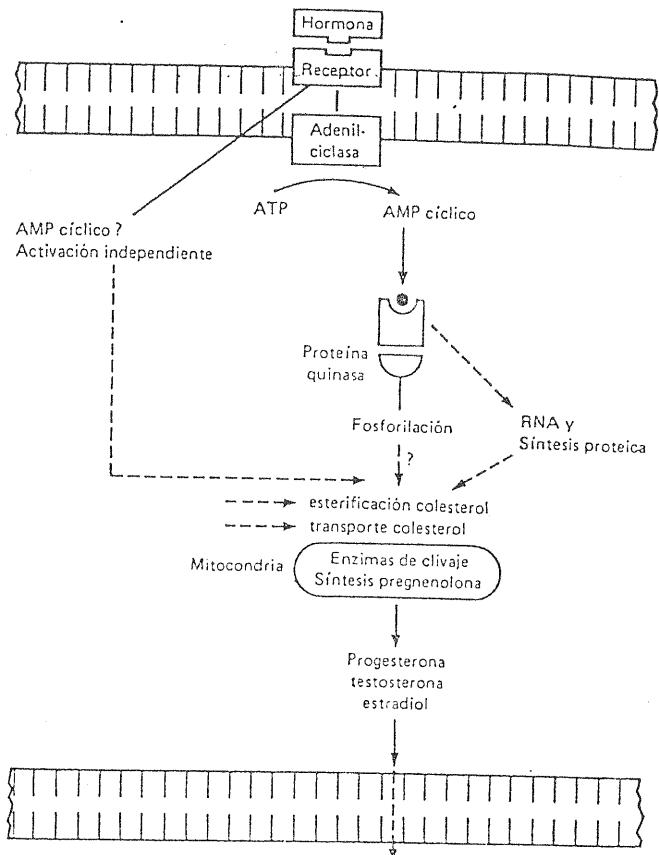


Fig. 3-7. Secuencia de la respuesta celular por la unión de las hormonas proteicas al receptor específico con las células "blanco".

hipófisis, hígado, testículo, epidídimo, riñón y suprarrenales. La progesterona tiene receptores en el miometrio, el cerebro y la mama. Los andrógenos presentan receptores en la próstata, las vesículas seminales, el testículo, las glándulas anexas y la piel.

En experiencias realizadas *in vitro* se observó que suministrando testosterona tritiada (^3H), la marcación se encontraba como *dihidrotestosterona* en la próstata, epidídimo, vesículas seminales, testículos y piel. Esto demuestra que en tales tejidos se halla presente una enzima denominada 5α -reductasa MADPH dependiente, que reduce la testosterona a su metabolito reducido (dihidrotestosterona), de mayor actividad biológica androgénica, y es en esta forma en que se une al receptor citoplasmático. La misma experiencia realizada en el riñón, la hipófisis, la suprarrenal y el músculo demuestra que la marcación permanece como testosterona ^3H , y que es ésta la que se une a su receptor específico citoplasmático.

Mecanismo de acción de los esteroides. Cuando la forma libre de los esteroides llega a su célula "blanca", atraviesa la membrana plasmática y pasa al cito-

plasma, donde se une a su receptor citoplasmático específico. Este complejo *hormona-receptor citoplasmático* (HR) sufre una activación que le modifica su conformación esférica, así como también su coeficiente de sedimentación. La activación del complejo HR le permite el pasaje hacia el núcleo atravesando la membrana nuclear. Allí se transforma en el complejo *hormona-receptor nuclear* (HRN) (fig. 3-8). Este complejo es atraído y unido específicamente a la cromatina, que lo retiene a nivel del receptor nuclear (A). La interacción del complejo HRN con la cromatina produce una activación de las proteínas nucleares, histonas y proteínas ácidas, de tal manera que por desprendimiento de éstas en zonas específicas de la cromatina tiene lugar un desenrollamiento parcial de las cadenas de ADN y concomitante la expresión de genes específicos. Por acción entonces del ARN polimerasa, que inicia la síntesis de ARN mensajeros, que codifican regiones específicas del ADN que permanecían ocultas en su expresión en ausencia del estímulo hormonal.

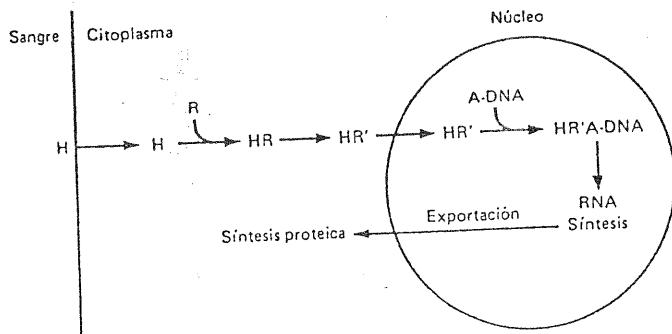


Fig. 3-8. Secuencia del proceso poscontacto de la hormona esteroidea con su célula "blanca". H , hormona esteroidea; R , receptor; HR , complejo hormona-receptor cito-plasmático; HR' , complejo hormona-receptor nuclear; A , acceptor nuclear.

En experimentos realizados en la próstata in vitro se observó que un anticuerpo específico contra la dihidrotestosterona no se unía a la hormona cuando ésta formaba parte del complejo HRN. Ello indica que el esteroide está virtualmente envuelto por su receptor y que la unión al receptor nuclear se

realiza a través de la proteína del receptor nuclear.

Como ya dijimos, luego de la formación del complejo HRN y la unión de éste a la cromatina, habría una estimulación de la actividad de las ARN polimerasas con la siguiente *transcripción del ADN*. Los ARN así producidos saldrían al citoplasma, donde su traducción daría origen a las proteínas estructurales, enzimas y productos de secreción que caracterizan al producto en cuestión.

Después de un tiempo, el complejo HRN es liberado de la unión a la cromatina y se considera que la hormona difunde al citoplasma o al espacio extracelular, mientras que con respecto al destino del receptor existen dos grandes corrientes de opinión. Algunos autores postulan el *reciclado* del receptor mediante el cual, por la donación de energía del ATP, el RN volvería al citoplasma, donde nuevamente tomaría la configuración del Rc. Según otros autores, los RN liberados pasan a formar parte de partículas de ribonucleoproteínas, llamadas *informosomas*, que contienen los ARN mensajeros producidos por la estimulación hormonal. De esta manera participan de la *transferencia al citoplasma de la información genética* transcripta en el núcleo.

Entre las proteínas sintetizadas de novo por acción, por ejemplo, estrogénica, está la síntesis de sus propios receptores y la de receptores para progesterona. Se sabe también que en animales castrados machos el número de receptores para andrógenos se reduce en forma notable y que esta cantidad se vuelve a recuperar cuando se suministran externamente los andrógenos, lo cual demuestra que el propio esteroide induce también los receptores para si mismo.

INTERRELACIONES HIPOTALAMO-HIPOFISO-OVARICAS

Anatómica y fisiológicamente puede considerarse al sistema reproductor femenino constituido por tres elementos básicos: *el hipotálamo, la hipófisis y los ovarios*. Se verá ahora de qué manera se produce la interrelación de este sistema y qué cambios ocurren

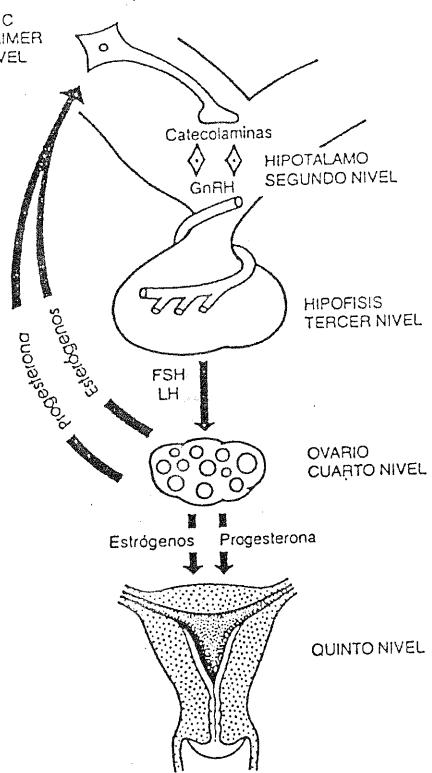


Fig. 3-9. Representación esquemática de los diferentes niveles de integración del eje hipotálamo-hipofiso-ovárico.

a lo largo del ciclo menstrual. Para ello deben tenerse en cuenta diferentes niveles de integración del sistema (fig. 3-9).

Un *primer nivel* radica en el hipotálamo (área preóptica), donde están las neuronas esteroideo sensibles; éstas son neuronas catecolaminérgicas (dopamina y noradrenérgicas) que registran las variaciones en los niveles de esteroides sexuales ováricos, fundamentalmente estrógenos y progesterona. También a este nivel se integran los estímulos provenientes del exterior por medio de los sentidos.

El *segundo nivel* asienta en la región del hipotálamo denominada área hipofisotrópica, localizada en la eminencia media, cuyas neuronas, llamadas *peptidérgicas*, producen diversos péptidos de acción hormonal, entre ellos la hormona liberadora de gonadotrofinas (Gn-RH). La integración entre ambos niveles se efectúa mediante sinapsis de los axones de las neuronas catecolaminérgicas con los axones de las células peptidérgicas.

El *tercer nivel* se sitúa en la adenohipófisis, cuyos gonadotropos son estimulados por la Gn-RH para producir FSH y LH. La Gn-RH llega a la adenohipófisis a través del plexo portal hipotalamohipofisario.

El *cuarto nivel* se encuentra en el ovario, donde las gonadotrofinas promoverán el desarrollo folicular y la esteroidogénesis.

Las hormonas ováricas cierran el circuito al actuar sobre el primer nivel (área preóptica). Por otro lado, las mismas actúan sobre el *quinto nivel* de integración situado en los efectores periféricos (órganos y tejidos sensibles a dichas hormonas), donde se encuentran receptores específicos para las mismas.

Dentro de los cinco niveles, en los dos primeros la integración se hace por transmisión neural, y en los tres restantes la información es transmitida por mediación hormonal.

La regulación que ejerce el polo periférico sobre el central se conoce como mecanismo de retroalimentación (feedback) que puede ser de dos tipos: positivo cuando los esteroides promueven la secreción de gonadotrofinas (pico preovulatorio de LH a continuación del pico de estradiol), y negativo cuando inhiben la secreción (estradiol sobre FSH).

EL PROCESO OVULATORIO

Se describirán a continuación los pasos que se llevan a cabo en los distintos niveles como consecuencia de los cuales se produce el objetivo final del proceso: *maduración folicular y ovulación* (fig. 3-10).

Papel del SNC en el control de la secreción de gonadotrofinas. El SNC actuaría como modulador de los ciclos y del comportamiento sexual a través de la integración de la información proveniente de los distintos niveles del organismo.

El hipotálamo ocupa un lugar fundamental ya que

actúa como verdadero transductor, recibiendo información del resto del SNC a través de las vías neuronales provenientes del sistema límbico, los cuerpos mamílares, la glándula pineal, etc. Recibe además señales endocrinas por vía sanguínea de la hipófisis, estableciendo un feedback *corto*, y de los ovarios por un feedback *largo*. La integración de estas señales estimuladoras e inhibitorias resulta en la secreción de factores liberadores específicos que son vertidos a la circulación portal.

La mayor parte de la hormona liberadora de gonadotrofinas (Gn-RH) es vertida y metabolizada en este limitado espacio anatómico, siendo mínima la que pasa a circulación periférica, y se libera en forma pulsátil.

En la actualidad se ha establecido que el principal grupo de células productoras de Gn-RH se encuentra en el hipotálamo medio basal a nivel del *núcleo arcuato*; este lugar es el verdadero generador de pulsos de Gn-RH que regulan la secreción de gonadotrofinas.

Regulación de la secreción de gonadotrofinas por la Gn-RH. Se acepta que hay una sola hormona hipotalámica que regula la secreción de gonadotrofinas FSH y LH, y por este motivo se la denomina *Gn-RH*.

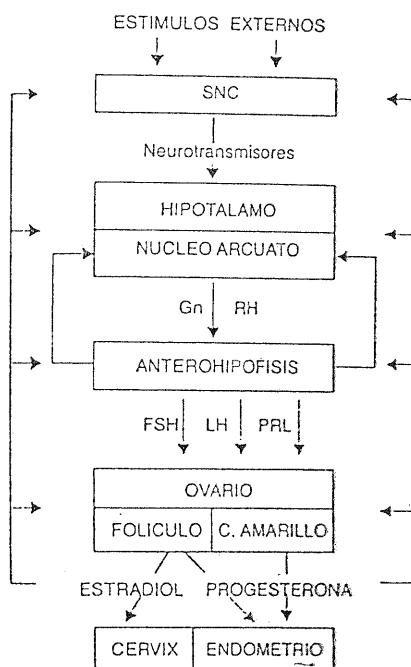


Fig. 3-10. Etapas en la maduración del folículo y la ovulación.

Los tres mecanismos propuestos por los cuales la Gn-RH regula la secreción de ambas gonadotrofinas son los siguientes: 1) los esteroides sexuales actuarían a nivel hipofisario modificando la respuesta del gonadotropo a la Gn-RH; 2) la inhibina ovárica facilitaría una mayor respuesta de LH que de FSH a un nivel dado de Gn-RH, y 3) las modificaciones de la frecuencia y amplitud de los pulsos de Gn-RH condicionarían una respuesta diferente de las células gonadotropas en favor de una u otra gonadotrofina.

Las primeras experiencias en relación con la actividad de la Gn-RH se efectuaron en monas que se hallaban en amenorrea por lesiones selectivas del hipotálamo medio basal. Se descubrió que la administración de Gn-RH en forma continua producía una gran descarga inicial de FSH y LH, pero que luego, a pesar de continuar la administración, los niveles de gonadotrofina descendían hasta hacerse no detectables, tornándose la hipófisis refractaria a la Gn-RH. A este fenómeno se lo llamó "down regulation" o agotamiento de la respuesta por desensibilización.

En la actualidad éste es el mecanismo por el cual se utilizan los análogos de la Gn-RH para el tratamiento de la *endometriosis*, así como también para suprimir los niveles de gonadotrofinas previos a una estimulación ovárica.

Acción de los esteroides sexuales sobre la secreción de gonadotrofinas. Los estrógenos regulan la secreción de gonadotrofinas ejerciendo su control tanto negativo como positivo a nivel hipofisario. *El ovario es el responsable central del patrón cíclico de la secreción de gonadotrofinas* y por lo tanto de la duración de los ciclos menstruales.

El patrón de la secreción pulsátil de Gn-RH por parte del núcleo arcuato no es fijo sino que varía en amplitud y frecuencia a lo largo del ciclo. Estas variaciones en frecuencia-amplitud se deben a la acción de los esteroides sexuales —estradiol y progesterona— a nivel hipotalámico.

Las endorfinas (opioides endógenos) juegan en esta regulación un papel importante, fundamentalmente sobre la progesterona.

La variación de la frecuencia de los pulsos de Gn-RH explicaría cómo una sola hormona liberadora puede regular la liberación de dos hormonas (FSH y LH).

En la fase lútea, la frecuencia de pulsos de Gn-RH es de 1 cada 5-6 horas, con una amplitud de más del doble de la hallada en la fase folicular temprana, en la cual los intervalos entre los pulsos son de 1-9 hora. Este patrón se mantiene a lo largo de toda la fase folícular salvo en el pico ovulatorio, que se caracteriza por una elevada frecuencia y amplitud de los pulsos.

Los estrógenos actúan disminuyendo la amplitud de los pulsos pero sin modificar la frecuencia en forma significativa, mientras que la progesterona produce una franca disminución de los pulsos de LH y un marcado aumento en la amplitud.

Neurorregulación de la secreción de Gn-RH. La liberación de Gn-RH está regulada por diversos estímulos excitatorios e inhibitorios, que son mediados por sustancias denominadas neurotransmisores, a las que ya nos hemos referido anteriormente y dentro de las que se destacan las *endorfinas*.

La *beta endorfina* es un polipéptido de 31 aminoácidos que deriva de una prohormona, la proopiomelanocortina. Las endorfinas juegan un papel importante en la modulación de la secreción de gonadotrofinas y este papel se ejerce a través de modificaciones en la liberación de Gn-RH.

Las *beta endorfinas* provocan una *disminución* de la frecuencia pulsátil de LH en la fase lútea, interviniendo así como mediadoras de la acción de la progesterona a nivel hipotalámico. El descenso de niveles de endorfinas con la menstruación sería el responsable del cambio del patrón pulsátil de LH, que pasa de una frecuencia de un pulso cada 6 horas a uno cada una o dos horas.

La *dopamina* es el precursor inmediato de la norepinefrina y es bien reconocida la acción *inhibitoria* que ejerce sobre la secreción de *prolactina*; ejercería además una acción similar sobre las gonadotrofinas modificando la Gn-RH. Existe evidencia suficiente para suponer que la dopamina es el *factor inhibidor de prolactina* (PIF). El efecto inhibidor sobre la secreción de gonadotrofinas se ejercería a nivel de la Eminencia media del hipotálamo.

Además de estas sustancias existen otros neurotransmisores que pueden actuar como moduladores de la secreción de Gn-RH. La serotonina, los pinealoides y la melatonina ejercen un efecto inhibidor, en tanto que la acetilcolina y el GABA presentan un efecto estimulador.

Variaciones de los niveles de gonadotrofina durante el ciclo menstrual. La frecuencia de los pulsos de LH aumenta de la fase folicular temprana a la fase folicular tardía, siguiendo a los niveles de estradiol. Al producirse progesterona en el cuerpo amarillo, la frecuencia disminuye a todo lo largo de la fase lútea. Así, los estrógenos ejercerían su efecto, inhibidor primero y estimulante luego, actuando tanto a nivel hipofisario como hipotalámico, modificando los pulsos de la frecuencia de Gn-RH.

A su vez, la *progesterona* actuaría inhibiendo la frecuencia de pulsos de Gn-RH a nivel hipotalámico y directamente a nivel hipofisario, desencadenando los pequeños pulsos de LH que siguen a los grandes y que se correlacionan con los pulsos de progesterona.

Respuesta ovárica al estímulo gonadotrófico. El primer paso de la interacción de las gonadotrofinas con las células ováricas es su unión a receptores específicos de la membrana plasmática. La *FSH* se une en forma prácticamente exclusiva a las *células de la granulosa*, mientras que la *LH* lo hace a las

células tecales, a las de la *granulosa* del folículo pre-ovulatorio y a las del *cuerpo amarillo*.

El efecto biológico de la unión de las gonadotrofinas al receptor es la síntesis de AMP cíclico.

ESTEROIDOGENESIS

El primer paso en la síntesis de esteroides sexuales es la remoción de la cadena lateral del colesterol para convertirlo en pregnenolona.

La pregnenolona puede tomar dos vías esteroideo-génicas (fig. 3-11), cuyas proporciones varían según se trate de una célula tecal o granulosa:

a) En la fase *preovulatoria* la pregnenolona es convertida por vía delta-5 en estrógenos, siendo los intermediarios la 17 α -hidroxipregnenolona, la dehidroepiandrosterona, la androstenediona, la testosterona y finalmente el estradiol.

b) En la fase *posovulatoria*, la pregnenolona, a través de la vía delta-4, es convertida en estrógenos y progesterona. De este modo es posible que en la fase folicular se sinteticen estrógenos y andrógenos sin pasar por la progesterona.

La teoría bicelular

El folículo en crecimiento merced a su actividad de *aromatasa* formará grandes cantidades de estrógeno por vía delta-5. A partir de la androstenediona se formará estrona, y a partir de la testosterona 17 β -estradiol, el estrógeno más potente.

Estudiando la capacidad esteroidogénica de las células granulosas y tecales se comprobó que:

a) La máxima producción de estrógenos se da cuando las células tecales y granulosas actúan simultáneamente.

b) Las células tecales solas, bajo el estímulo de LH, producen *andrógenos* y no estrógenos, fundamentalmente androstenediona y testosterona.

c) Las células granulosas aisladas sólo pueden producir pequeñas cantidades de andrógenos debido a déficit de 17-hidroxilasa.

d) La actividad *aromatasa* depende directamente de los niveles de FSH y de su interacción con receptores específicos ubicados a nivel de las células granulosas.

Debido a estos hallazgos podemos inferir lo siguiente:

1) La producción esteroidea dentro del folículo estaría funcionalmente compartimentalizada, actuando las células tecales y foliculares como unidades separadas pero complementarias.

2) En respuesta a la LH, las células tecales producirían andrógenos y testosterona, que en pequeña proporción pasarían a la circulación general y en su mayor parte lo harían por la membrana basal a las células granulosas.

3) En las células granulosas, debido a su actividad *aromatasa* dependiente de la FSH, los andrógenos se convertirían en estrógenos: estrona y 17 β -estradiol.

4) La FSH estimula la síntesis de su propio receptor y junto con el estradiol ejerce una importante actividad mitótica sobre las células granulosas, aument-

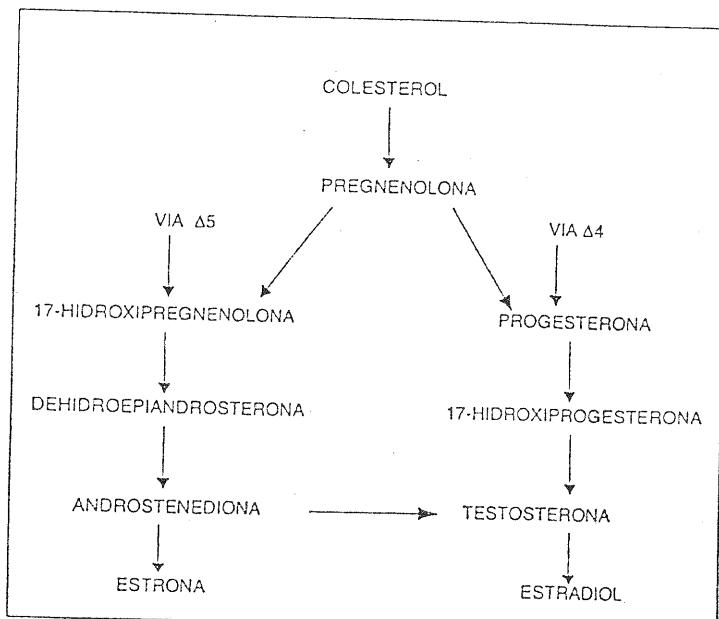


Fig. 3-11. Biosíntesis esteroidea: vías alternativas del ovario.

tando de este modo los receptores de FSH y acelerando la producción estrogénica.

5) Debido a la acción sinérgica de la FSH y el estradiol, el folículo dominante alcanzará su madurez e inducirá la *síntesis de receptores a LH*.

6) La LH, actuando sobre sus receptores, iniciará la *luteinización*, resultando en la producción de progesterona y la postura ovular.

FOLICULOGENESIS

En el momento del nacimiento el ovario humano tiene alrededor de 400.000 ovocitos detenidos en el estado diplotónico de la profase de la primera división meiótica y rodeados de células de la granulosa, constituyendo en conjunto un *folículo primordial*. Si se calcula que una mujer normal ovulará alrededor de 420 ovocitos durante su vida fértil, ello significa que más del 99% de los ovocitos presentes en el nacimiento no concluyen su maduración sino que van desapareciendo por un proceso conocido como *atresia*. La atresia de folículos comienza después del nacimiento, y en cada ciclo menstrual varios folículos crecen y maduran, pero sólo uno de ellos será capaz de escapar al proceso de atresia y llegar a la postura ovular en el día 14 de un ciclo ideal.

Durante cada ciclo menstrual, una serie de folículos primordiales abandonan su estado de reposo y comienzan un proceso de desarrollo y maduración mediante el cual un grupo de folículos son *seleccionados* en cada ciclo; este proceso se conoce con el nombre de *reclutamiento folicular*. De todos los folículos seleccionados sólo uno llegará a la ovulación, aunque es probable que en determinadas ocasiones todos vayan a la atresia.

El reclutamiento de folículos comienza en el ciclo menstrual anterior con la desaparición del cuerpo lúteo, uno o dos días antes de la menstruación; los niveles de FSH se elevan y, como consecuencia de esto, desde el 1º al 4º día del ciclo se produce el *reclutamiento* de un número no determinado de folículos. Alrededor de los días 5 y 6 del ciclo se realiza la *selección* del folículo destinado a ovular, a partir del grupo de aquellos que han sido reclutados en días anteriores, y que se constituye en el *folículo dominante*. Todos los demás folículos que habían sido reclutados sufren el proceso de atresia.

Regulación de la foliculogénesis

La foliculogénesis se encuentra regulada por las gonadotrofinas y por factores ováricos esteroideos y no esteroideos.

1. Hormona foliculostimulante (FSH). La FSH ejerce su acción sobre las células de la granulosa del folículo ovárico, donde actúa a través de sus receptores.

Actúa sobre la enzima aromatasa en las cé-

lulas de la granulosa, la cual es responsable de la transformación de androstenediona en estradiol. En forma conjunta la FSH y el estradiol inducen la división de las células de la granulosa, una mayor actividad de aromatasa y en forma tardía la aparición de receptores de LH en las células de la granulosa. La maduración folicular se asocia con la aparición de receptores de LH en las células de la granulosa, con la consiguiente disminución de los receptores de FSH. Una vez alcanzada la maduración folicular, la célula de la granulosa modifica su metabolismo, transformándose de una célula productora de estradiol, en una célula productora de progesterona (*luteinización*).

Los niveles de FSH caen a lo largo de la fase folicular; esto trae como consecuencia que todos los folículos reclutados menos uno, al no estar expuestos a niveles suficientes de FSH, sufran el proceso de atresia. Esto se debe, entre otras razones, a la caída de la actividad de aromatasa con la consiguiente acumulación intrafolicular de andrógenos, los cuales inducen el proceso de atresia folicular.

El folículo dominante no es afectado por los niveles decrecientes de FSH debido al mayor número de receptores que presenta y probablemente, además, por la rica vascularización de sus células, lo cual le brinda mayor cantidad de FSH que los demás folículos.

2. Estradiol. Como ha sido expuesto anteriormente, además de sus efectos sobre el eje hipotálamo-hipofisario, el estradiol tiene una acción paracrina a nivel ovárico donde induce la aparición de receptores de FSH y luego de LH y también produce el crecimiento de las células de la granulosa.

3. Inhibina. La *inhibina* es una sustancia no esteroidea producida por las células de Sertoli del testículo y por las células de la granulosa del ovario, cuya acción consiste en la *supresión de los niveles de FSH* sin afectar los de LH. Debido a que la inhibina produce tanto *in vivo* como *in vitro* una disminución de la secreción de FSH por parte de la hipófisis, es muy probable que sea responsable de la caída de los niveles plasmáticos de FSH a lo largo de la fase folicular.

OVULACION

Pico preovulatorio de LH

El pico de LH se produce como consecuencia del feedback positivo del estradiol sobre la glándula pituitaria y va acompañado de un pico menor de FSH. El pico de LH ocurre alrededor de 12 horas después del pico de estradiol. La duración media del pico de LH es de 48 horas, con una fase ascendente rápida de 14 horas, una meseta de 14 horas y una fase descendente lenta de 20 horas. La ovulación ocurre entre 34 y 35 horas luego del comienzo del pico.

El pico de LH se asocia temporalmente con un segundo ascenso en los niveles de progesterona plás-

mática, que ocurre 36 horas luego del inicio del pico de LH; este ascenso en los niveles de progesterona es un reflejo de la *luteinización* de las células de la granulosa, con un aumento en la actividad de la enzima 3 β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa y el siguiente viraje de la esteroidogénesis de estrógenos a progesterona.

Maduración del ovocito

Como consecuencia del pico de LH, el ovocito completa la primera división meiótica (expulsando el primer corpúsculo polar) e inicia la segunda división meiótica, la cual se interrumpe en el período de metafase y será completada únicamente en el caso de producirse la fertilización.

Ovulación

Luego de iniciado el pico de LH, las concentraciones tisulares de AMP cíclico aumentan en el folículo preovulatorio, lo cual induce la maduración del ovocito, la luteinización de las células de la granulosa y el aumento en la producción de progesterona y *prostaglandinas*. Estas últimas podrían estar involucradas en la ruptura folicular, actuando en forma sinérgica con la *ocitocina* folicular en la estimulación de la contracción del músculo liso de la pared folicular y facilitando la expulsión del ovocito.

FISIOLOGIA DEL CUERPO AMARILLO

El *cuerpo lúteo* es una glándula endocrina que se forma luego de la ruptura folicular, cuando la porción remanente del folículo es invadida por elementos vasculares. La actividad endocrina del cuerpo lúteo comienza antes de la ovulación, cuando ocurre la luteinización de las células de la granulosa como consecuencia del pico de LH. La actividad máxima del cuerpo lúteo se produce a los 7 u 8 días *luego del pico de LH* y la luteólisis ocurre 2 o 3 días antes de la menstruación. La principal función del cuerpo lúteo es la *secreción de progesterona* y en menor grado sintetiza estradiol.

Una fase lútea adecuada depende de la secreción apropiada de progesterona por parte del cuerpo lúteo, la cual, a su vez, depende de tres factores:

a) Foliculogénesis adecuada: una fase folicular adecuada tiene crucial importancia para una fase lútea adecuada. Durante la fase folicular, las células de la granulosa adquieren receptores de LH, lo cual es imprescindible para la luteinización de las células de la granulosa y la posterior síntesis de progesterona.

b) Disponibilidad de lipoproteínas de baja densidad: un factor crítico en la determinación de una fase lútea adecuada es la disponibilidad de lipoproteínas

de baja densidad como fuente de colesterol para la síntesis de progesterona.

c) Secrección pulsátil de LH: es indispensable para la secreción de progesterona. El cuerpo lúteo secreta progesterona en forma pulsátil y cada pulso de progesterona es precedido por un pulso de LH.

HORMONOLOGIA SEXUAL

El funcionamiento sexual armónico está regido por la compleja interacción de las glándulas endocrinas y el SNC, que constituyen el llamado eje hipotálamo-hipofísis-gonadal.

Gonadotrofinas hipofisarias

Hormonas foliculoestimulante y luteinizante (FSH y LH). Ambas gonadotrofinas son glucoproteínas de aproximadamente 30.000 de peso molecular y están constituidas por dos subunidades. La subunidad α es muy similar en las cuatro hormonas (LH, FSH, TSH y HCG), mientras que la subunidad β le confiere su actividad biológica.

La secreción de LH y FSH es determinada principalmente por la secreción periódica de hormona liberadora de gonadotrofinas (Gn-RH), y normalmente ocurren picos plasmáticos de LH cada una o dos horas, mientras que los picos de FSH son menos evidentes.

Acciones de la FSH sobre el ovario. Estimula el crecimiento del folículo ovárico conduciéndolo hasta diversos grados de maduración. Sólo uno llegará a la maduración completa.

Favorece las mitosis de las células de la granulosa y la formación de la teca.

Se encuentran receptores específicos en las células de la granulosa de los folículos preantrales.

Estimula la formación de nuevos receptores a la propia FSH y luego de receptores para la LH a nivel del ovario. Los estrógenos favorecen esta acción de la FSH.

Acciones de la LH sobre el ovario. En la fase folicular estimula sinérgicamente con la FSH el desarrollo de los folículos y parece ser responsable de la secreción estrogénica en dichas células.

Sus receptores específicos se hallan en las células de la teca, siendo éstos inducidos por la FSH y los estrógenos.

Un incremento brusco en sangre es responsable de la ruptura folicular y la ovulación.

Induce la formación del cuerpo amarillo y su mantenimiento, y es responsable de la secreción de estrógenos y progesterona por el mismo.

Mecanismos de regulación de gonadotrofinas. La respuesta negativa (feedback negativo) implica la inhibición secretora de FSH y LH ante un aumento de los niveles séricos de estradiol y progesterona, respectivamente, a la vez que el descenso de dichos es-

teroides determina un inmediato incremento de di-
chas gonadotrofinas.

El estradiol actúa fundamentalmente inhibiendo FSH, mientras que la progesterona influye en la se-
creción de LH.

La respuesta positiva consiste en el incremento pul-
sátil y progresivo de la secreción de LH en respuesta al rápido aumento de estradiol en la fase preovulatoria. Se debe destacar que el estradiol ejerce siempre un efecto negativo sobre la FSH, mientras que sobre la LH depende de su concentración: cuando se registran niveles bajos de estradiol se produce un feedback negativo para LH que se transforma en estímulo po-
sitivo a medida que aumentan los estrógenos.

Por otra parte la progesterona condiciona un re-
trocontrol negativo para LH y sería esencial para el pico de FSH preovulatorio.

Como vemos, el estradiol, tanto en su disminución como en su incremento, condiciona la activación de los circuitos de retroalimentación.

Variaciones de gonadotrofinas durante el ciclo.
a) *Fase folicular:* Comprende a su vez tres etapas evolutivas: temprana, intermedia y tardía.

En la etapa temprana o inicial el descenso esteroideogénico que ya se viene registrando del ciclo anterior condiciona la activación y liberación de FSH (feedback negativo).

La consecuencia del aumento de FSH es el incre-
mento de la producción de estradiol, provocado por la activación del sistema enzimático aromatizante de las células de la granulosa.

La otra consecuencia del aumento de FSH es la de incrementar el desarrollo de un número mayor de receptores a LH, favorecido, a su vez, por la acción del estradiol.

En la etapa intermedia el hecho más importante es el incremento progresivo en la producción de estradiol impulsado por el aumento previo de FSH.

En la fase folicular tardía, el rápido incremento del estradiol produce dos efectos: por un lado el descenso de los niveles de FSH (feedback negativo) y por el otro el ascenso en los niveles de LH (feedback positivo), incrementando la frecuencia y amplitud de los pulsos.

El aumento de LH induce el comienzo de la luteinización de las células de la granulosa desde 36 a 48 horas antes de la ovulación, siendo ésta la causa del aumento de la progesterona intrafolicular preovulatoria.

b) *Ovulación.* El incremento del estradiol deter-
mina el pico máximo de LH, si bien se ha demostra-
do que dicho pico ocurre cuando ha comenzado el descenso del estradiol.

El discreto aumento de FSH preovulatorio podría explicarse por el efecto liberador común de la Gn-RH para ambas gonadotrofinas.

El incremento de progesterona plasmática en la etapa preovulatoria actúa sinergicamente con el estradiol sobre la unidad hipotálamo-hipofisaria posi-
bilitando un pico gonadotrófico normal.

La puesta ovular se comprueba dentro de las 12 a 24 horas del pico máximo de LH y entre 24 y 48 horas del pico de estradiol.

El incremento de LH condiciona complementaria-
mente un brusco aumento de la concentración de prostaglandinas foliculares, que facilitan la ruptura del folículo.

c) *Fase lútea.* El cuerpo lúteo se forma por la transformación que experimentan las células de la capa granulosa, que aumentan de tamaño y se va-
cuolizan, acumulando el pigmento característico, la luteína.

En esta etapa se induce la producción de proges-
terona y además, por vía delta-4, de androstenedio-
na, testosterona, estrona y estradiol.

Las concentraciones máximas de progesterona oscilan entre 10 y 20 ng/ml, aunque niveles superiores a 5 ng confirman que ha ocurrido ovulación.

Nuevamente se activa el feedback negativo que ejercen el estradiol y la progesterona sobre la libera-
ción de gonadotrofinas, de forma tal que se constata un descenso progresivo de FSH y LH.

El descenso de progesterona y estradiol determina el comienzo de un nuevo ciclo secretorio de FSH y LH, que posibilitará el crecimiento de nuevos folícu-
los (fig. 3-12) (tabla 3-1).

Tabla 3-1. Valores normales de gonadotrofinas.
Referencia: Laboratorio de hormonas del Hospital Durand

	LH		FSH	
	RIE mUI/ml	IRMA mUI/ml	RIE mUI/ml	IRMA mUI/ml
Hombre	5-15	1-9	5-15	1-14
Mujer:				
F. folicular	5-20	1,8-13,0	5-20	3-12
F. lútea	-	1,0-2,0	-	2-12
Menopausia	>30	>12	>30	>30
Prepubér	<3	<0,5	<3	<0,5

Prolactina

Desde hace varias décadas, cuando se describie-
ron diversos síndromes caracterizados por ameno-
rea-galactorrea posparto (síndrome de Chiari-From-
mel), amenorrea y galactorrea sin tumor hipofisario
(síndrome de Ahumada-Argonz-Del Castillo) y ame-
norrea-galactorrea con tumor hipofisario (síndrome de Forbes-Albright) se pensó que una hormona hi-
pofisaria sería responsable de la sintomatología de este síndrome; denominándose la *prolactina*.

La *prolactina* (PRL) fue aislada por Lewis en 1971.
Es una molécula de estructura peptídica constituida por

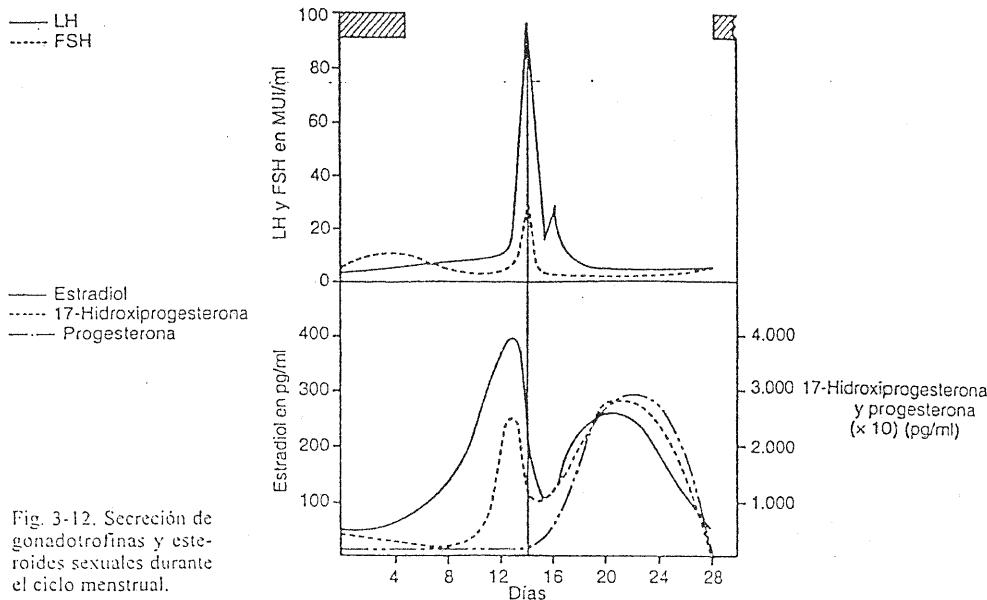


Fig. 3-12. Secreción de gonadotrofinas y esteroides sexuales durante el ciclo menstrual.

198 aminoácidos. Presenta estructuralmente similitud con la hormona de crecimiento (GH) y la lactógeno placentaria. A comienzos de la década del 70 se logró demostrar por bioensayo y radioinmuonanálisis que la PRL era inmunológicamente diferente de la GH.

Regulación de la secreción de prolactina. La PRL es una hormona hipofisaria sujeta a un control tónico inhibitorio. La desconexión hipotalámica (por sección o compresión del tallo hipofisario) induce hiperprolactinemia.

La dopamina es el factor inhibidor de prolactina más importante. Esta catecolamina es liberada por las neuronas hipotalámicas del núcleo arcuato hacia la circulación portal, a través de la cual alcanza la pars distalis uniéndose a receptores específicos de la célula lactotropa inhibiendo la síntesis y liberación de PRL.

Además de la dopamina existen otras sustancias que tienen una actividad inhibitoria sobre la PRL, entre ellas el *CABA*.

Entre los factores liberadores de PRL se encuentran la *TRH* (hormona hipotalámica liberadora de tirotrofina) como el más importante, pero existirían otros como el *VIP* (péptido intestinal vasoactivo), cuya importancia se demostró en la lactancia.

Es bien conocido el efecto estimulante que poseen los estrógenos sobre el lactotropo, aparentemente a través de tres mecanismos: directamente sobre los receptores específicos del lactotropo, disminuyendo la liberación de dopamina hipotalámica y/o interfiriendo en la respuesta de la célula prolactinaria a la dopamina. Durante el embarazo se observa una intensa relación entre la hiperestrogenemia, la concen-

tración de prolactina plasmática y el agrandamiento de la hipófisis.

Otros factores liberadores serían la serotonina, la histamina y los opiáceos. La serotonina parece intervenir fundamentalmente durante el sueño y la lactancia. La histamina actúa sobre los receptores hipotalámicos H1 y H2, comprobándose que los antihistamínicos clásicos (antagonistas H1) pueden inhibir la secreción de prolactina y que la administración aguda de cimetidina (antagonista H2) la estimula. Por último, los opiáceos, inhibiendo la dopamina, facilitan la liberación de PRL durante el estrés y la lactancia.

Acciones de la prolactina. En este aspecto resulta evidente su rol mamotrófico, pues desarrolla la glándula mamaria junto con otras hormonas como los estrógenos, los progestágenos, los corticoides y la insulina, y su papel lactogénico y galactopoyético, ya que induce y mantiene la lactancia.

También se pudieron dilucidar otras acciones extramamarias como la regulación de la esteroideogenésis gonadal, adrenal y la regulación del metabolismo hidrosalino.

Hiperprolactinemia

La hiperprolactinemia modifica la función del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, ocasionando ausencia de menarca (cuando se instala en la etapa prepupal), fase lútea inadecuada, alteraciones del ciclo (oligoamenorrea) y anovulación según la concentración de prolactina.

La disfunción gonadal es la alteración que se asocia

con más frecuencia a hiperprolactinemia. Las mujeres en edad reproductiva consultan habitualmente por galactorrea u oligomenorrea o bien por esterilidad.

La galactorrea es el síntoma cardinal pues la glándula mamaria es el órgano "blanco" electivo. Un 40% de las mujeres con galactorrea presentan cifras elevadas de PRL.

En relación con los ovarios, además de inhibir la producción de estrógenos mediada por las gonadotrofinas, en el cuerpo lúteo controlan los receptores de LH. Un discreto aumento de PRL acorta la fase lútea con disminución de la síntesis de progesterona.

Por otra parte, la hiperprolactinemia disminuye los niveles de SHBG (globulina transportadora de esteroides sexuales), produciendo un discreto aumento de la *testosterona libre*, además de la inhibición de la hiperprolactinemia sobre la enzima 5 α-reductasa (que convierte testosterona a dihidrotestosterona).

Etiopatogenia. De acuerdo a lo mencionado anteriormente, resulta lógico comprender que toda sustancia que provoque bloqueo o depresión de dopamina en el SNC, como todo proceso que desconecte la unidad hipotálamo-hipofisaria, cause hiperprolactinemia (tablas 3-2 y 3-3).

Tabla 3-2. Causas de hiperprolactinemias fisiológicas

Sueño
Actividad física
Estrés
Hipoglucemia
Estimulación de los pezones
Coito
Estrógenos
Embarazo
Lactancia posparto
Feto
Recién nacido

Ritmo de producción de prolactina. Los niveles de prolactina en sujetos normales no son constantes sino que sufren variaciones durante el día: alcanzan el punto máximo entre las 2 y 5 de la mañana para descender al mínimo a las 12 horas del día y luego volver a elevarse. Pero en realidad este ritmo no está regido por el reloj sino por el sueño, habiéndose comprobado que a los 40 minutos de dormirse comienza la elevación de la prolactina para disminuir al despertar. Además existen variaciones durante el ciclo menstrual con incrementos en la fase preovulatoria.

Los valores normales de prolactina varían entre 5 y 25 ng/ml para la mujer y entre 5 y 15 ng/ml para el varón.

Valores basales de prolactina mayores de 200 ng/ml, se corresponden siempre con la presencia de adenomas prolactínicos. La etiopatogenia de las hi-

Tabla 3-3. Etiopatogenia de las hiperprolactinemias "no tumorales" de la región selar

Drogas
Disfunción tiroidea
Poliquistosis ovárica
Insuficiencia renal
Insuficiencia hepática
Lesiones torácicas o mamarias
• Displasia y cáncer de mama
• Cirugía mamaria
• Traumatismo de tórax
• Herpes zoster
Idiopáticas
• Síndrome de Argonz-Ahumada-Del Castillo (sin paro previo)
• Síndrome de Chiari-Frommel (posparto).

perprolactinemias "orgánicas" se expone en la tabla 3-4, mientras que las drogas que inducen este estado se enumeran en la tabla 3-5.

HORMONAS SEXUALES

Las hormonas ováricas pertenecen al grupo de los esteroides. Es decir, son compuestos con un esqueleto igual al de los esteroides, alcoholes sólidos obtenidos de la porción no saponificable de los extractos

Tabla 3-4. Etiopatogenia de las hiperprolactinemias "orgánicas"

I. HIPOFISARIAS
Tumorales
<i>Adenomas secretantes</i>
• Adenoma prolactínico (síndrome de Forbes-Albright)
• Adenoma productor de GH (acromegalia)
• Adenoma productor de ACTH (enfermedad de Cushing y síndrome de Nelson)
• Adenoma productor de TSH
<i>Adenomas no funcionantes</i>
No tumorales
• Aracnoidocele
II. EXTRASELARES
Tumorales
• Craneofaringioma
• Germinoma
• Hamartoma
• Glioma
• Meningioma
• Tumores del tercer ventrículo
• Metástasis (pulmón, mama, etc.)
No tumorales
• Aracnoiditis optoquiasmática
• Tuberculosis
• Sarcoidosis
• Histiocitosis X
• Aneurisma carótideo
• Sección del tallo
• Lesión posirradiación

Tabla 3-5. Drogas inductoras de hiperprolactinemia

1. *Neurolepticos*
 - Fenotiazinas
 - Butirofenonas
2. *Tranquilizantes menores*
 - Sulpirida
 - Veraliprida
 - Benzodiazepinas
3. *Antidepresivos triciclicos*
4. *Opiáceos*
 - Morfina
 - Heroína
 - Metencefalina
5. *Antihipertensivos*
 - Reserpina
 - Alfa-metildopa
6. *Antieméticos*
 - Metoclopramida
 - Domperidona
7. *Antihistamínicos bloqueadores H2*
 - Cimetidina
8. *Hormonas*
 - Estrógenos (anticonceptivos)
 - TRH

lipidos de los tejidos, cuya característica fundamental es el *núcleo ciclopantanoperhidrofenantreno*, formado por cuatro anillos (A, B, C y D), tres de los cuales son ciclohexanos y uno ciclopentano (5 átomos de carbono).

Los átomos de carbono se numeran de 1 a 17, como se aprecia en la figura 3-13, y saturan sus valencias con átomos de hidrógeno que no se detallan en la forma estructural excepto cuando se trata de estereoisómeros.

En los esteroides naturales un grupo metilico (CH_3) puede sustituir al H en el carbono 13, constituyendo el *estrano* (18C), o bien dos grupos metilo pueden reemplazar al *androstano* (19C); de ellos derivan, respectivamente, los estrógenos y andrógenos. Si además en el carbono 17 se agrega una cadena constituida por dos carbonos designados con los números 20 y 21, se obtendrá el *pregnano* (21C), sustancia de la cual derivan los esteroides progestacionales y los corticosuprarrenales.

Estrógenos

Se denominan *estrógenos* a todas las sustancias naturales o artificiales capaces de provocar el celo o estrógeno en animales de experimentación, particularmente en ratas o ratones castrados, o de reproducir en la mujer las modificaciones uterinas propias de la fase de proliferación.

Los *estrógenos* se dividen en *naturales* y *artificiales*.

Aunque el número de estrógenos identificados en los animales va aumentando con las investigaciones, los más importantes en la mujer son: la *estrona* (E), el 17β -*estradiol* (E_2) y el *estriol* (E_3).

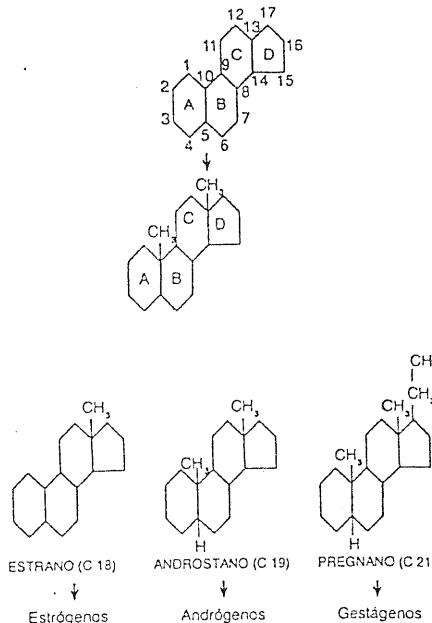


Fig. 3-13. Origen de los esteroides sexuales.

Las fuentes productoras de estrógenos son el *ovario* (células de la granulosa, células paraluteínicas del cuerpo amarillo, folículos atrésicos y células del estroma), la *corteza suprarrenal* y la *unidad fetoplacentaria*, y en el hombre las células de Leydig.

Todos los estrógenos de origen animal son esteroides, derivados del estratrieno (el anillo A del estrano presenta tres dobles ligaduras). El estrógeno más activo es el *estradiol* (con dos funciones alcoholicas) (fig. 3-14), y le siguen la *estrona* (con una función cetónica) y el *estriol* (con tres funciones alcoholicas).

El estradiol es 4 veces más activo que la estrona y 40 veces más que el estriol. En la mujer se han hallado más de 30 metabolitos urinarios.

El estradiol y la estrona son incretados por el ovario; en cambio, se considera al estriol como un producto metabólico de los dos anteriores.

Metabolismo. El estradiol circula en forma libre en una proporción aproximada del 20%; el resto lo hace ligado a una β -globulina: SHBG, con la que tiene alta afinidad. Esta globulina es una especie de transportador universal de hormonas esteroideas puesto que también se encarga del transporte de los andrógenos. La síntesis hepática de esta proteína aumenta cuando el nivel plasmático de estrógenos es alto.

También circulan en sangre conjugados de los ácidos glucurónico y sulfúrico. Los estrógenos son metabolizados especialmente en el hígado y la mayor

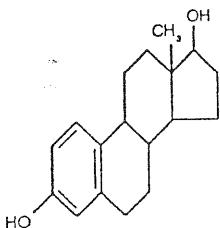


Fig. 3-14. Estradiol.

parte de los metabolitos estrogénicos se excretan con la orina, pero también son eliminados con la bilis y las heces.

Acción fisiológica de los estrógenos. Se ejerce principalmente sobre el aparato genital y las glándulas mamarias, provocando hiperemia, hipertrofia e hiperplasia (*efecto 3H*). Bajo acción estrogénica los elementos celulares se hipertrofian y aumentan las mitosis, lo cual conduce a la hiperplasia.

En el aparato genital actúan sobre los órganos que lo componen. Inducen las modificaciones epiteliales de la *trompa* y estimulan su peristaltismo.

Impulsan durante la adolescencia el desarrollo del *miometrio* hasta el establecimiento de las relaciones normales cuerpo-cuello. En el *endometrio* aumentan el contenido de agua, electrólitos, enzimas, prostinas, etc., promueven la regeneración del epitelio después de la menstruación y producen la fase de proliferación que incluye glándulas, estroma y vasos. Sobre el *moco cervical* aumentan la cantidad y calidad, haciéndolo apto para la migración espermática. Sobre la *vagina* aumentan el espesor de la mucosa y la cantidad de células superficiales. El pH ácido vaginal se debe a la presencia de ácido láctico como resultado de la acción de los bacilos de Döderlein sobre el glucógeno celular incrementado por los estrógenos. Modificaciones celulares parecidas se comprobaron en el epitelio uretrovesical.

En los *labios mayores y menores de la vulva* aumentan la turgencia y elasticidad, acentúan la pigmentación y estimulan la secreción de las glándulas vestibulares.

Sobre las *mamas* inducen el desarrollo del sistema canalicular y además el desarrollo de la aréola y el pezón.

La distribución característica de la grasa en la mujer y la distribución típica del vello pubiano dependen de los estrógenos.

Las modificaciones somáticas y psíquicas típicas que se producen durante la adolescencia se deben en gran parte a esta hormona.

Los estrógenos aumentan la concentración de *proteínas conjugadas de las hormonas tiroideas y corticosteroides*; es decir, actúan en forma indirecta sobre la tiroides y la suprarrenal y en forma directa

sobre la regulación de la función gonadotrófica de la hipófisis.

Provocan *retención de agua y sodio* en concurrencia con otros factores.

Sobre el *metabolismo cálcico* ejercen su influencia favoreciendo la aposición de fósforo y calcio sobre el hueso, y además mejoran el cuadro de osteoporosis senil.

Influyen en el metabolismo de los *lípidos plasmáticos*, reducen los niveles del colesterol, los cocientes colesterol/fosfolípidos del suero y los cocientes de lipoproteínas de baja densidad/lipoproteínas de alta densidad del plasma (colesterol LDL-HDL). Por estos hechos las mujeres tendrían menor frecuencia de vasculopatías ateroscleróticas que el hombre.

Estabilizan el *sistema neurovegetativo* cuyo desequilibrio se manifiesta particularmente durante el climaterio (llamaradas de calor).

Variaciones circulantes de los estrógenos. Los niveles de estrógenos circulantes varían a lo largo del ciclo menstrual (tabla 3-6). Existen dos picos, uno preovulatorio y otro menor, en la fase lútea media. El nivel plasmático de estrógenos durante la fase folicular inicial y media oscila entre 30 y 100 pg/ml; en la fase folicular final o preovulatoria se registra el valor máximo del ciclo, entre 180 y 800 pg/ml; luego desciende a valores de alrededor de 100 pg/ml y tiene un segundo ascenso durante la fase lútea media de alrededor de 150 a 200 pg/ml. Después de la menopausia la excreción de los estrógenos es muy reducida, por lo general menor de 10 pg/ml, proveniente de la conversión plasmática de androstenediona en estrona.

Tabla 3-6. Concentraciones plasmáticas de estradiol y progesterona en fase folicular y lútea de un ciclo normal

	Estradiol	Progesterona
Fase folicular	25-75 pg/ml	Menor de 2 ng/ml
Pico ovulatorio	200-600 pg/ml	5-25 ng/ml
Fase lútea	100-300 pg/ml	100-300 µg/24 hs.
Producción diaria de estradiol	-	20-30 mg/24 hs.
Producción diaria de progesterona	-	

Gestágenos

Son sustancias que al actuar sobre el aparato genital previamente preparado por los estrógenos producen cambios de carácter progestacional, *capacitan al endometrio para la unidación ovular* y ulteriormente colaboran para el normal desarrollo del huevo. La *progesterona* es el esteroide natural que cumple con estos requisitos.

Sin embargo, con el nombre de gestágenos se agrupan numerosos preparados cuyas propiedades sólo en parte reúnen tales condiciones (progéstágenos); promueven diversas modificaciones secretoras en el endometrio, pero en cambio, su acción protectora sobre el huevo, es débil o nula.

Los gestágenos han sido divididos en dos grupos: los *naturales* o verdaderos (progesterona y precursores) y los *artificiales* o sintéticos, derivados la mayoría de los 19-noresteroides.

La *progesterona* es el gestágeno natural derivado del pregnano (C21). Su fórmula química presenta un grupo cetonico en el C3 y otro en el C20, radicales metilo en el C10 y C13 y solamente una ligadura entre los C4 y C5 (fig. 3-15).

La fuente más importante de producción de progesterona es el *cuerpo amarillo* y durante el embarazo la *placenta*. Cantidad menores se producen en las células tecales del folículo maduro. También es sintetizada en la corteza suprarrenal y el testículo, pero en estas glándulas su función principal es la de servir como precursora de sus productos secretores específicos: corticosteroides y andrógenos.

Metabolismo. La progesterona se combina en suero con una proteína de transporte y es inactivada en el hígado.

El metabolito principal de excreción es el pregnadiol, que se halla combinado en la orina con el ácido glucurónico.

El dosaje de pregnadiol urinario es el índice más útil para conocer la actividad progestacional. Se estima que representa al 20% de la progesterona circulante. Su eliminación en la fase luteínica es de 3 a 7 mg por 24 horas.

El pregnanotriol es el metabolito más importante de la 17 α -hidroxiprogesterona, que participa en la biosíntesis de los corticoides suprarrenales. Su investigación es importante en la hiperplasia suprarrenal congénita.

Acción de la progesterona. Su misión es la de preparar el útero para la anidación ovular; de ahí que ejerza su influencia destacable sobre el endometrio, en el cual modifica las características impresas por los estrógenos.

Cuando la progesterona comienza a actuar, el crecimiento endometrial cesa y se inicia la fase secretora. Posteriormente el estroma acumula agua y se hace menos denso, la cantidad de glucógeno se acentúa, aumenta la fosfatasa alcalina alrededor de los vasos sanguíneos, etc. Las glándulas y las arteriolas espiraladas sufren las modificaciones que se verán más adelante. Su acción se ejerce en todo el aparato genital:

- a) a nivel del ovario impide el desarrollo de un nuevo folículo;
- b) reduce la motilidad de la trompa;
- c) disminuye la contractilidad y el tono del miometrio y contrae el istmo;

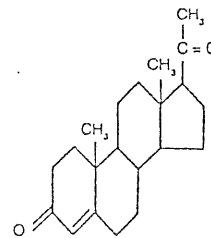


Fig. 3-15. Progesterona.

- d) antagoniza los efectos de los estrógenos sobre el moco cervical y reduce la posibilidad de penetración de los espermatozoides;
- e) inhibe la producción de LH y estimula la liberación de FSH;
- f) actúa sobre los centros termorreguladores del hipotálamo provocando un ligero aumento térmico (aumento de la temperatura basal en la segunda fase del ciclo);
- g) disminuye la contractilidad de los músculos lisos;
- h) desarrolla los lobulillos de la glándula mamaria;
- i) interviene en el metabolismo hidrosalino (acción antialdosterona), ya que ejerce un efecto natriurético sobre el túbulos contorneado distal del riñón (aumenta la excreción de sodio y reduce la de potasio).

Variaciones cíclicas de la progesterona (tabla 3-6). Durante la fase folicular se incrementan pequeñas cantidades de progesterona, con un breve ascenso preovulatorio y seguido de un descenso al producirse la ovulación; en la fase lútea los niveles de progesterona aumentan en forma pronunciada para decrecer rápidamente junto a los estrógenos al cesar la actividad del cuerpo amarillo.

La cantidad total de progesterona producida durante la fase lútea varía entre 200 y 300 mg. La cantidad diaria de progesterona en la fase folicular es de 3 a 5 mg; en la fase secretora es de 20 a 30 mg/día, y en el embarazo avanzado de 200 a 300 mg/día.

El nivel de progesterona plasmática es inferior a 2 ng/ml en la fase folicular y oscila entre 5 y 20 ng/ml en la fase lútea.

Andrógenos

Estos esteroides sexuales provienen del grupo androstano (C19). Su acción fundamental se relaciona con el crecimiento del aparato reproductor masculino y con el balance nitrogenado positivo.

Los más importantes son la *testosterona* ($T=O$) (fig. 3-16), la *dehidroepiandrosterona* (DHEA) y la *androstenediona* (A); también deben mencionarse otros componentes: la *etiocolanolona* y la *androsterona*.

GINECOLOGIA

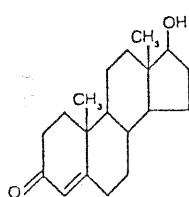


Fig. 3-16. Testosterona.

El producto de mayor potencia androgénica es la *testosterona*. Se ha observado que el 50% de la testosterona generada por la mujer es de origen ovárico, y del 50% restante, el 25% proviene de corteza suprarrenal, y el resto, por conversión periférica, de la androstenediona. Los niveles plasmáticos de testosterona en la mujer normal son inferiores a 1 ng/ml. La testosterona circula, al igual que los estrógenos, en tres formas: en forma libre (activa), unida a la albúmina y unida a la SHBG.

La *androstenediona* es el andrógeno producido en mayor cantidad por el ovario y el 50% de los niveles circulantes es de este origen.

La *DHEA* proviene en sus dos terceras partes de la androstenediona y el resto de la testosterona.

BIOSINTESIS DE LAS HORMONAS ESTEROIDES

Tanto las gónadas como la corteza suprarrenal y la unidad placentaria son capaces de producir las sustancias hormonales esteroideas a lo largo de las mismas vías de biosíntesis.

La facultad de las glándulas endocrinas de promover la biosíntesis hormonal se debe a que están dotadas de sistemas fermentativos. Las enzimas que rigen las funciones características de un órgano se localizan principalmente en los microsomas de sus células, y una de las funciones de los microsomas es la hidroxilación de numerosas sustancias.

Todas las hormonas esteroideas proceden del *colesterol*. El organismo utiliza a la colesterina y al ácido acético para reducir la Δ^5 -pregnenolona y el ácido isocaproico. La *pregnenolona* es el sustrato común de todas las hormonas esteroideas (fig. 3-17).

Las diferentes fases por las que atraviesa la síntesis permiten deducir que el número de enzimas específicas es muy elevado; por ejemplo: hidroxilasas, hidrogenasas, desoxilasas, deshidrogenasas, etc. La conversión de la *pregnenolona* a *progesterona* requiere la acción sinérgica de dos enzimas, la Δ^5 a Δ^4 isomerasa y la 3β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa, las cuales modifican el doble enlace de Δ^5 a Δ^4 y oxidan el grupo hidroxílico en la posición 3, respectivamente.

Esto constituye un hecho muy significativo, pues-

to que permite explicar cómo la *progesterona* puede servir de precursora de los *andrógenos* y de los *estrógenos*, no sólo en los ovarios sino también en los testículos. Esta posición central de la progesterona como esteroide intermedio tiene importancia porque, a su vez, es precursora de las hormonas de la corteza suprarrenal.

Observando la representación esquemática de la biosíntesis esteroide (fig. 3-17), sorprenderá el hecho de que los *estrógenos gonadales* se formen a partir de los *andrógenos*. Las vías más importantes de la síntesis de andrógenos son:

a) Pregnenolona \rightarrow progesterona \rightarrow 17α -hidroxi-progesterona \rightarrow androstenediona (vía $\Delta 4$).

b) Pregnenolona \rightarrow 17α -hidroxipregnolona \rightarrow dehidroepiandrosterona \rightarrow α -androstenediona (vía $\Delta 5$).

Es muy probable que la presencia de determinada enzima provoque resultados diferentes al seguir caminos distintos; por ejemplo: en el cuerpo amarillo los estrógenos se producen por vía de la progesterona y en la teca del folículo por vía de la dehidroepiandrosterona-androstenediona.

El proceso de la biosíntesis en las gónadas depende de la presencia de las hormonas gonadotróficas; la supresión de las hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis provoca la atrofia por inactividad de los efectores periféricos.

La vitamina C probablemente ejerce una función catalizadora pues ha sido hallada en grandes cantidades tanto en las gónadas como en la glándula suprarrenal.

En las células foliculares ováricas la esteroideogenesis se modifica a partir del momento ovulatorio. El estradiol es la hormona principal de la primera fase del ciclo. Se llega a él por la acción de la 17α -hidroxilasa y de la 17β -desmolasas, que actuando sobre la progesterona la transforman en andrógenos; a su vez, la desmetilasa y las aromatasas la convierten en estrógenos. Después de la ovulación, en la segunda fase, disminuyen las citadas enzimas y la progesterona queda como tal.

Estas modificaciones pueden ser el producto de la acción de la hormona luteinizante (LH), que alteraría los sistemas enzimáticos o provocaría la activación de otras células.

Metabolismo de las hormonas esteroideas. A modo de recapitulación y sin entrar en detalles veamos cómo se metabolizan las hormonas esteroideas. De las glándulas endocrinas donde se forman pasan a la circulación general y son transportadas a los órganos efectores, en los que ejercen su acción por mecanismos específicos.

El hígado es el más importante de los órganos donde se inactivan las hormonas esteroideas; allí la degradación se realiza gracias a sus sistemas enzimáticos, reducciones, hidroxilaciones, etcétera. Por la presencia de sulfoquininas y glucuronidasas tiene lugar

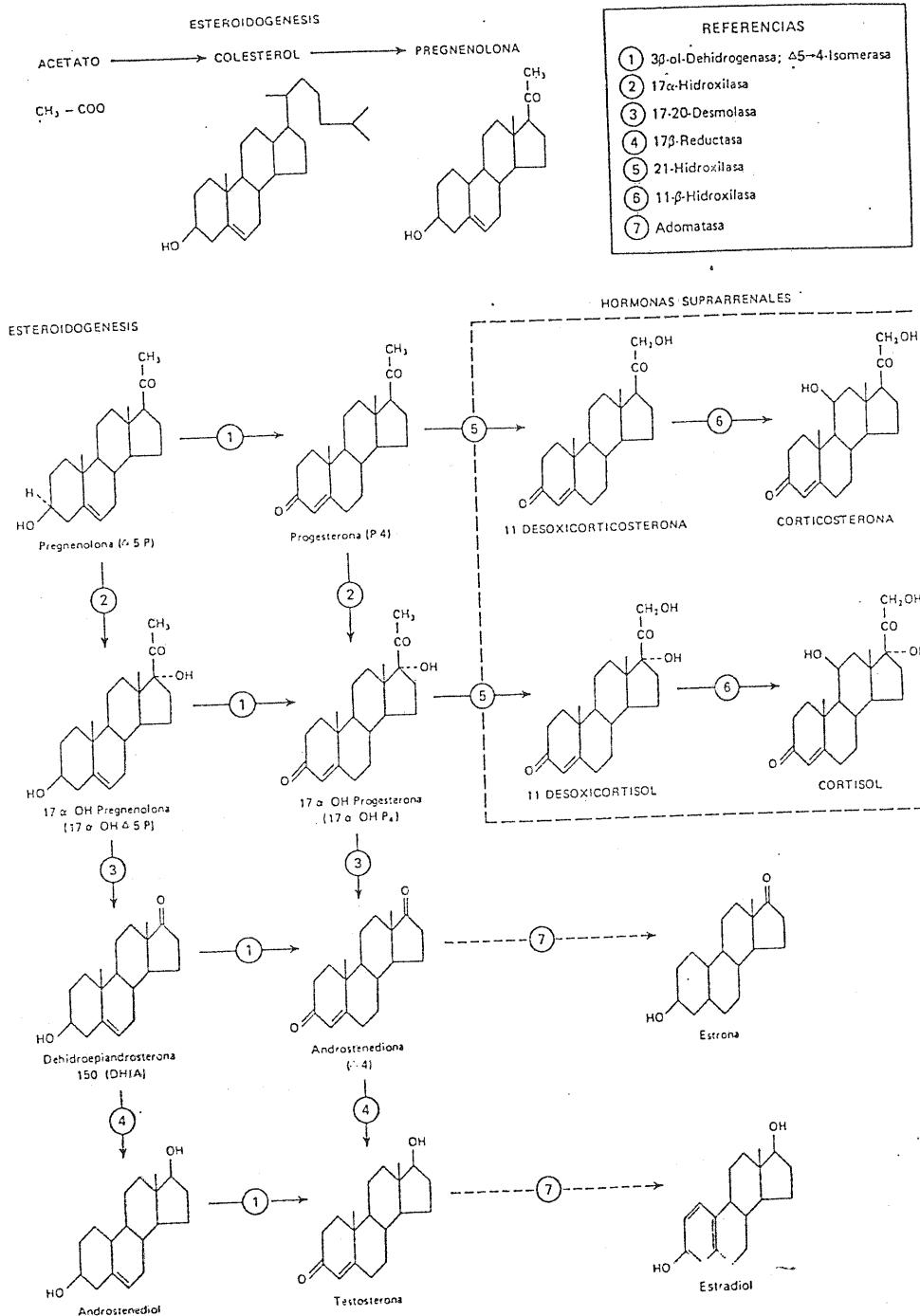


Fig. 3-17. Biosíntesis de los esteroides sexuales.

la formación de sulfoconjugados y glucurononconjungados, compuestos hidrosolubles que se eliminan principalmente por el riñón o se excretan por la vía biliar, el tracto digestivo, etcétera.

El proceso normal de la degradación de las hormonas en el hígado puede estar alterado por una hepatopatía tóxica o degenerativa, que puede producir, por ejemplo, ginecomastia en los hombres y alteraciones del ciclo menstrual en mujeres con trastornos hepáticos.

Debemos recordar que de los productos totales de la degradación horinonal sólo se recupera una parte limitada; el resto se pierde según sea su proceso metabólico o su vía de eliminación.

PROSTAGLANDINAS

Es un grupo de ácidos grasos cílicos, con vastos y potentes efectos biológicos sobre casi todos los órganos de la economía de una amplia variedad de especies, incluido el hombre. Figuran entre los compuestos biológicos más activos. Fueron aislados primero en el plasma seminal, pero luego se los halló en el ovario, la mucosa uterina (especialmente decidua), el cordón umbilical, el líquido amniótico y más tarde en prácticamente todos los tejidos.

El descubrimiento de sus efectos data de 1930, cuando se demostró que extractos de vesícula seminal o de semen humano producían contracción del útero y caída de la presión arterial.

Estructura química. Son todos compuestos de un ácido carboxílico con veinte carbonos y un anillo ciclopentano. Poseen varios radicales de sustitución e insaturación en el anillo.

Según los radicales que poseen, las prostaglandinas pueden relajar la pared vascular con la consiguiente caída de la presión arterial o provocar la contracción de otras musculaturas lisas, como las del intestino o la del útero, o ambas.

La prostaglandina A (PGA) tiene solamente acción sobre la presión arterial. La prostaglandina E (PGE₁) tiene los dos efectos, sobre la presión arterial y sobre la musculatura lisa del útero y del intestino.

La prostaglandina F (PGF_{2α}) no tiene acción sobre la presión arterial, pero sí sobre el intestino y el útero.

Síntesis y metabolismo. Los precursores inmediatos son los ácidos grasos no esterificados. La transformación de los ácidos grasos en PG se lleva a cabo con una sintetasa, que es inhibida por la indometacina y la aspirina. La inactivación parece hacerse por oxidación en el hígado, riñón y pulmón.

La liberación de PG se produce como respuesta a un número variable de estímulos, pero dado que se inactivan rápidamente pueden clasificarse como hormonas en el sentido de "mensajero químico circulante". Al parecer, su función principal es la de ser reguladores intercelulares de órganos vecinos o de diferentes unidades funcionales dentro de un mismo órgano.

Acciones biológicas. Sistema cardiovascular. Un grupo creciente de evidencias sugieren que el riñón, además de secretar hormonas vasopresoras, como las del sistema renina-angiotensina, tiene también función endocrina antihipertensiva, a través de la secreción de PG.

Se piensa que en muchos casos la hipertensión puede ser el resultado del déficit en la secreción de esas sustancias. En tal sentido, la de mayor acción es la de PGA₂ aislada del riñón de conejo y llamada medulina.

Sistema reproductivo. Las de mayor acción pertenecen a los grupos E y F. Estas acciones son: 1) estimulación de la contracción del útero grávido; 2) producción de luteólisis y disminución de la secreción de progesterona; 3) actuación a nivel hipotálamo-hipofisario como mediadores en la secreción del factor liberador de gonadotrofinas y de la hormona luteinizante.

Todas estas acciones se cumplen mediante la activación de la adenilciclase. No se sabe si la acción luteolítica ocurre por inhibición de la síntesis de la progesterona o por disminución del riesgo sanguíneo del cuerpo amarillo.

En el ser humano, la hysterectomía no altera la ciclicidad ovárica, y al parecer la que ejerce las funciones luteolíticas es la PGF₂, que se sintetiza en las trompas de Falopio.

Por otra parte, la aspirina y la indometacina, potentes inhibidores de la síntesis de PG, pueden determinar fallas en la ovulación.

Aborto. Se utilizó la PGF₂ por vía intravenosa para producir aborto terapéutico en el primer y segundo trimestre. En los lugares donde el aborto es un acto legalizado suele usarse la PG asociada a una anti-progesterona (RU486).

Se han obtenido mejores resultados con la inyección intraamniótica de esa sustancia.

Inducción del parto. Las PGF₂ y las PGE₂ son potentes ocitócicos cuando se administran por vías bucal, parenteral o vaginal.

El aumento de PGF₂ en el líquido amniótico del embarazo de término parece tener mucho que ver en el desencadenamiento del trabajo de parto.

Menalgia. Del mismo modo, su presencia en el fluido menstrual sugiere que puede ser la responsable del dolor en la menalgia al provocar contracciones uterinas e intestinales.

Se encuentra en mayor cantidad en la sangre menstrual de un ciclo bifásico que cuando proviene de un ciclo anovulatorio. Habría una relación entre la menalgia primaria y la PGF_{2α}.

Otras acciones. Se han estudiado otras acciones de las PG. Ellas se cumplen sobre la agregación plaquetaria, la deformación de los eritrocitos y el control de la microcirculación, la inflamación local y sistémica, la artritis, el asma bronquial, la transformación linfocitica, la secreción y motilidad intestinales, etcétera.

CICLO BIFASICO

Ciclo ovárico

El elemento fundamental del ciclo ovárico es el *folículo*, que en su fase inicial constituye el *folículo primordial*. Su desarrollo y maduración en la mujer y en los primates presenta tres características generales básicas: *selectividad*, *continuidad* y *regularidad*.

1. *Selectividad*. El folículo destinado a ovular procede de un pool de folículos en crecimiento que, a su vez, proceden de una masa o pool de folículos primordiales en reposo, formados durante el desarrollo embrionario y fetal.

2. *Continuidad*. La puesta en marcha del desarrollo folicular es un proceso continuo. Hasta que las reservas están exhaustas, los folículos inician su crecimiento bajo prácticamente cualquier circunstancia fisiológica.

3. *Regularidad*. El desarrollo folicular es un proceso asombrosamente regular y ordenado, con un índice constante de folículos que abandonan el pool en una unidad de tiempo. Esto significa que el ovario es un sistema altamente regulado y coordinado de manera que el inicio del crecimiento folicular se realiza a intervalos de tiempo regulares y con un índice de deplección del pool constante.

El folículo primordial. Inicio de la foliculogénesis

Las unidades reproductivas fundamentales del ovario, de las que procede cada folículo ovárico, son los *folículos primordiales*, que se hallan formando una densa banda por debajo de la albugínea. Cada una de estas unidades está constituida por un *ovocito*, rodeado de una sola capa de células planas de la *granulosa*, por fuera de la cual se halla una membrana basal que separa ambas estructuras del tejido intersticial adyacente (fig. 3-18).

El folículo preantral. Maduración folicular. Una vez iniciado su crecimiento, el folículo primordial progresó hasta el estadio de folículo preantral.

El ovocito aumenta notablemente de tamaño, pasando de 15 a 100 μm de diámetro, y queda rodeado por la zona pelúcida, tras lo cual las células de la granulosa entran en mitosis y forman varias capas de células cuboides o poligonales, por fuera de los cuales está la membrana basal.

Pasado el período inicial de crecimiento autónomo, la continuidad del desarrollo folicular depende de las gonadotrofinas hipofisarias y está en íntima correlación con la producción ovárica de estradiol.

Para ello son necesarias a su vez cinco modificaciones celulares en el folículo: formación de la teca interna, formación de las uniones en hendidura ("gap junctions") y aparición de receptores para la FSH, para el estradiol y para la testosterona.

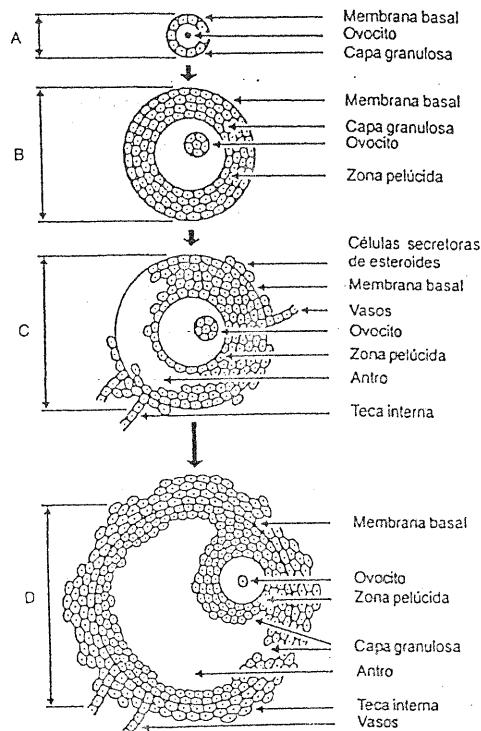


Fig. 3-18. Esquema morfológico del desarrollo folicular. A, folículo primordial. B, folículo preantral. C, folículo antral. D, folículo preovulatorio. (Inspirado en Erickson, 1978, y de Fritz y Speroff, 1982.)

Inicialmente, el desarrollo y la diferenciación del folículo preantral tienen lugar en la cortical ovárica avascular, pero una vez que el folículo alcanza 150-200 μm de diámetro, penetra en la medular ovárica mucho mejor vascularizada y se forma la teca interna. El desarrollo de la capa teca constituye un hecho fundamental en la foliculogénesis, ya que está formada por pequeños núcleos de células productoras de esteroides, incluidas en un tejido conectivo ricamente vascularizado, a diferencia del estrato granuloso, que carece de vasos. Esto significa que el folículo está expuesto por primera vez a las hormonas plasmináticas, y así, bajo el influjo de las gonadotrofinas hipofisarias, el folículo preantral experimentará una serie de modificaciones estructurales y bioquímicas que conducirán a la formación del folículo antral.

Las uniones en hendidura son zonas de contacto altamente especializadas entre las membranas de la célula de la granulosa que se supone constituyen la base estructural para facilitar el intercambio de iones y sustancias de bajo peso molecular, como el ade-

adenosin-monofosfato ciclico (AMPc) y los esteroides sexuales.

Las únicas células orgánicas que contienen receptores para la FSH son las de la granulosa, que los presentan ya en el estadio preantral. La presencia de estos receptores párá la FSH y para el estradiol en las células de la granulosa resulta fundamental dado el importante papel que desempeñan ambas hormonas en el desarrollo y maduración folicular. Las células de la granulosa del folículo preantral pueden sintetizar los tres tipos de esteroides ováricos: *estrógenos, andrógenos y progesterona*. La síntesis de estradiol, reflejo del desarrollo folicular, tiene lugar fundamentalmente en la granulosa (en muy escasa proporción en la teca) y gracias al mecanismo de las "dos células, dos gonadotrofinas". Según esta teoría, las células de la teca interna que contienen receptores para la LH responderían al estímulo de esta gonadotrofina sintetizando sobre todo andrógenos (androstenediona y testosterona). Estos andrógenos difunden a través de la membrana basal y son aromatizados a estrógenos por las células de la granulosa, capacidad aromatizante que está inducida por la unión de la FSH a sus receptores (fig. 3-19).

Aunque la producción estrogénica en respuesta a la FSH está limitada por el contenido folicular de receptores para la FSH y no se desarrolla completamente hasta la fase de folículo antral, el folículo preantral, en presencia de esta gonadotrofina, puede aromatizar suficiente cantidad de andrógenos para generar su propio microambiente estrogénico.

La FSH actúa estimulando la síntesis de sus propios receptores en las células de la granulosa, y en combinación con el estradiol estimula la proliferación y mitosis de aquellas células. De esta manera, el sinergismo FSH-estradiol induce un incremento en el contenido folicular de receptores, que refleja tanto el aumento del número de células de la granulosa como de la densidad celular individual de receptores. Este mecanismo supone un aumento progresivo en la capacidad de producción estrogénica que permite la continuidad del crecimiento folicular. Así, pues, la presencia de FSH y de estradiol resulta esencial para la proliferación de la capa granulosa, el crecimiento del folículo y la supervivencia del ovocito.

El folículo antral. Selección del folículo dominante. Bajo el influjo continuado y sinérgico de los estrógenos y la FSH se produce un aumento en la producción de líquido folicular, que se acumula en los espacios intercelulares de la granulosa, en forma de acúmulos localizados que finalmente confluyen y forman una cavidad central llena de líquido, denominada *antro folicular*. Con la formación del antró el líquido folicular proporciona un medio en el que el ovocito y las células de la granulosa circundantes pueden nutrirse en un microambiente único para cada folículo.

La formación del líquido folicular supone un aumento en el tamaño del folículo, que llega a tener hasta 2 cm de diámetro, y esta expansión folicular origina una compresión de la estroma circundante que constituye la *teca externa*. También en esta fase de la foliculogénesis aparecen receptores para la LH, la prolactina y las prostaglandinas en las células de la granulosa. La FSH es la responsable del incremento progresivo de receptores para la LH observado durante la fase folicular, el cual alcanza su máximo en *fase preovulatoria*. Esto guarda relación con el aumento de la sensibilidad folicular a la LH y el fenómeno ovulatorio. La aparición de receptores para las prostaglandinas puede estar relacionada con el mecanismo íntimo de la ovulación y con la producción de progesterona por las células de la granulosa.

La interacción entre la FSH y estradiol, tan importante para el crecimiento y maduración foliculares, puede también desempeñar un papel fundamental en la selección del folículo destinado a ovular. Entre los días 5 y 7 del ciclo los niveles de 17 β -estradiol se elevan significativamente en la sangre venosa del ovario que contiene el folículo destinado a ovular, lo que indica que se está produciendo la selección del *folículo dominante*.

Esta elevación de los niveles estrogénicos se corresponde con la disminución progresiva de los niveles de FSH observada a mitad de la primera fase del ciclo. Este feedback negativo de los estrógenos frenaría así el estímulo gonadotrópico para los otros folículos menores desarrollados, pero paradójicamente el folículo dominante sigue dependiendo de la FSH para completar su desarrollo. El *folículo dominante* prose-

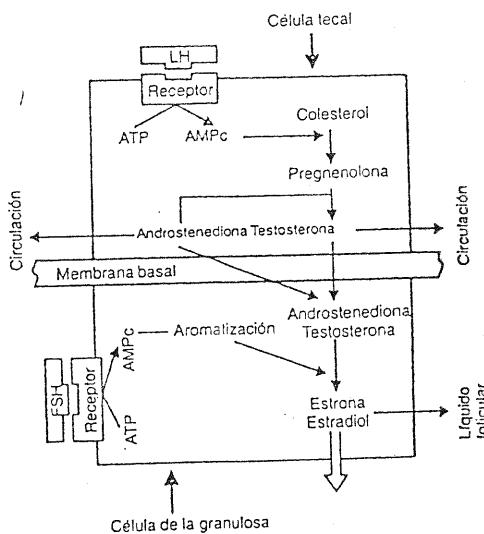


Fig. 3-19. Teoría de las "dos células, dos gonadotrofinas".

uirá su crecimiento y escaparía las consecuencias de la disminución de los niveles circulantes de FSH que el mismo provoca, gracias a tres hechos: a) su mayor contenido en receptores para la FSH (debido a un mayor índice de proliferación de la granulosa), lo que posibilita el mantenimiento de la aromatización y la formación de estrógenos; b) su mejor vascularización debida a un mayor desarrollo de la teca, lo que facilita la llegada de más FSH que al resto de los folículos (este aumento de la vascularización se ha atribuido también a un efecto intraovárico local de los estrógenos), y c) la acción de los denominados "reguladores ováricos no esteroideos", especialmente la *inhibina folicular* o foliculostatina.

La *inhibina folicular* está producida por las células de la granulosa, es secretada tanto al interior del líquido folicular como a la sangre venosa ovárica eferente, y su concentración en el líquido antral se incrementa al aumentar el tamaño del folículo. Actúa sobre la hipófisis inhibiendo la secreción de FSH.

Este proceso de selección folicular implica, pues, una reducción progresiva en el número de folículos potencialmente ovulatorios que iniciaron su crecimiento en cada ciclo. Está regulado con un alto grado de precisión e incluye las siguientes fases (fig. 3-20): a) *reclutamiento folicular* (una serie de folículos primordiales del pool ovárico inician su desarrollo); b) *selección del folículo dominante* (un único folículo está destinado a ovular a partir de este momento y no puede ser sustituido por ninguno de los demás folículos en crecimiento); c) *dominancia folicular* (el folículo destinado a ovular se erige en dominante, de manera que mientras prosigue su desarrollo los restantes inician un proceso de atresia); d) *ovulación*; e) *dominancia luteínica* (el cuerpo lúteo, continuación del folículo ovulatorio, se erige en estructura dominante en la segunda fase del ciclo hasta su regresión en caso de que no exista embarazo), y f) *luteólisis*.

El folículo preovulatorio. Ovulación

Una vez alcanzada la maduración definitiva, el folículo preovulatorio va acercándose a la superficie

del ovario, mientras que las células de la granulosa aumentan de tamaño y adquieren inclusiones lipídicas, y la teca se vacuoliza y se vasculariza intensamente. Poco antes de la ovulación el folículo se aprecia como una formación vesicular transparente e hiperémica, de 1-2 cm de diámetro, que protruye en la superficie del ovario.

El *estradiol* ejerce un papel fundamental en el desencadenamiento de la ovulación, hasta el punto de que hoy podemos afirmar que es el mismo folículo el que desencadena su propio estímulo ovulatorio a través de la producción estrogénica. La FSH induce la formación de receptores para la LH en las células de la granulosa del folículo antral, acción que resulta notablemente potenciada por la exposición a un ambiente estrogénico cada vez más rico. De esta manera, la producción estrogénica acelerada, reflejo de la dominancia folicular, actúa centralmente desencadenando el *pico de LH*, y a nivel local induciendo la formación de los receptores necesarios para una respuesta adecuada. Para desencadenar el pico de LH, los niveles de estradiol deben sobrepasar un umbral mínimo, que en la mujer es de 200 pg/ml, y mantenerse por encima de este valor durante un mínimo de 50 horas. La ovulación se produce a las 24-36 horas después del pico de estradiol.

El *pico de LH* es el responsable directo de la ovulación. Por ello en los últimos tiempos el momento en que aparece se ha convertido en un importante motivo de estudio en relación con la posibilidad de predecir el momento de la ovulación en los programas de fecundación asistida. Aunque existen variaciones considerables de una mujer a otra, e incluso de un ciclo a otro para una misma paciente, es consenso general que la ovulación se produce entre 10 y 12 horas después del pico de LH. Sin embargo, el inicio en el ascenso de la LH (que tiene lugar 28-32 horas antes de la rotura del folículo) resulta un indicador más fidedigno de la ovulación inminente que el pico de dicha gonadotrofina.

El mecanismo íntimo de la ovulación no está totalmente elucidado y se ha mantenido como motivo de controversia a lo largo de los años. A la luz de los conocimientos actuales, se postula la siguiente se-

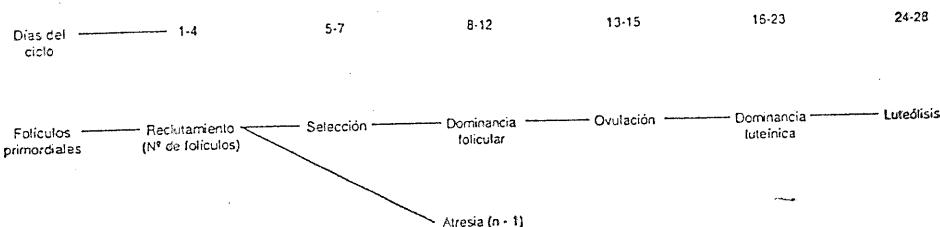


Fig. 3-20. Foliculogénesis en el ciclo ovárico de los primates. (Modificado de Hodgen, 1982.)

cuencia de acontecimientos (fig. 3-21): el pico de LH provocará un aumento intrafolicular de AMPc a partir del ATP, lo que a su vez conducirá a la reanudación de la meiosis del ovocito y la luteinización de la granulosa. A medida que la luteinización progrésa, la producción de progesterona va en aumento; a nivel general esto se traduce en un feedback negativo sobre la hipófisis, que acaba con el pico de LH, mientras que a nivel local podría actuar aumentando la distensibilidad de la pared folicular, ya que a pesar del rápido incremento del volumen del folículo en la fase preovulatoria, las presiones intrafoliculares no varían y la expulsión del ovocito es lenta y no de tipo explosivo. Asimismo el aumento de AMPc y/o de progesterona activaría *enzimas proteolíticas* (colagenasa, plasmina), responsables de la digestión de la pared folicular.

Las *prostaglandinas* también parecen estar implicadas en el mecanismo de la ovulación, ya que sus concentraciones intrafoliculares aumentan significativamente en fase preovulatoria, y los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas administrados por vía sistémica o localmente en el antró folicular pueden inhibir la ovulación en animales de experimentación, sin afectar en cambio otros procesos dependientes de la LH como la luteinización o la maduración del ovocito. El mecanismo íntimo por el cual las *prostaglandinas* provocarían la rotura folicular no está claro, pero podrían actuar liberando enzimas lisosómicas proteolíticas y estimulando la contracción de las fibras musculares lisas existentes en la teca externa, que contribuirían a la extrusión del ovocito.

Finalmente, recordemos que también el pico de FSH puede contribuir al mecanismo íntimo de liberación y expulsión folicular del ovocito.

GAMETOGENESIS

La evolución que sufren las células germinales con el fin de prepararse para la fecundación recibe el nombre de ovogénesis o espermatogénesis, según se trate del gameto femenino o del masculino.

De mil a dos mil células germinales primitivas llegan a la cresta germinal procedentes del endodermo del saco vitelino antes de los 45 días de la vida embrionaria. Esta migración se realiza por la raíz del mesenterio. La cresta germinal es un engrosamiento dorsal que recubre la cara ventrolateral del mesenquema, que empieza a desarrollarse a los 35 días de vida embrionaria y que constituye la gónada primitiva. Estas células germinales, al llegar a la gónada, reciben el nombre de ovogonios si tienen una carga genética XX o de espermatogonios si son XY.

La diferenciación sexual de la gónada masculina es más precoz que la de la femenina. A los 5 días de la llegada de las células germinales, si son portadoras de un cromosoma Y empiezan en la gónada los

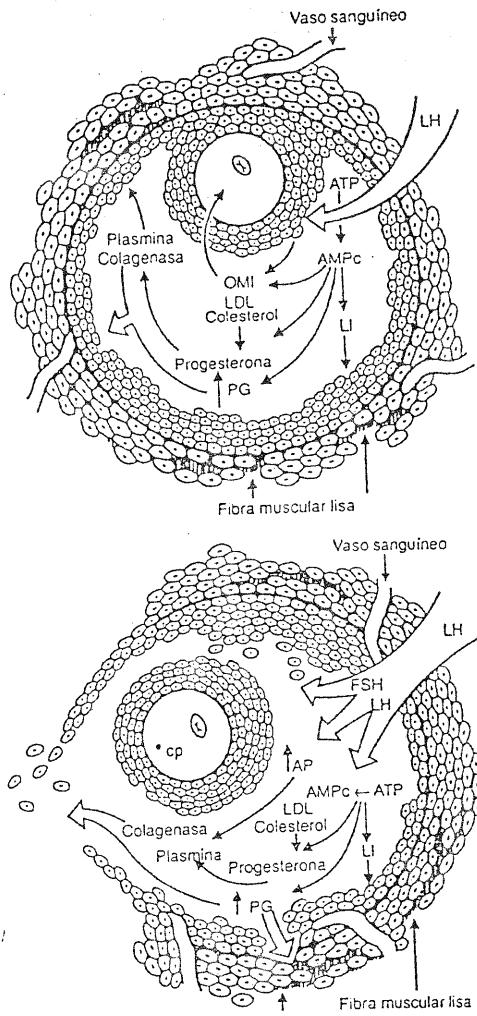


Fig. 3-21. Mecanismo de la ovulación. La elevación de los niveles de LH induce un aumento del AMPc, que a su vez desencadena la luteinización y la reanudación de la meiosis, contrarrestando la acción de los inhibidores locales (LI y OMI). Al producirse la luteinización se elevan los niveles de progesterona, lo que favorece la actividad de enzimas proteolíticas (plasmina, colagenasa) y aumenta la distensibilidad de las paredes del folículo. Los niveles de prostaglandinas (PG) aumentan también, y junto con la plasmina y colagenasa pueden producir la digestión de la pared folicular. El pico de LH hace que se complete la meiosis reduccional, y se forme el primer corpúsculo polar (CP). El pico de FSH estimula la expansión del cúmulo y la producción de activadores del plasminógeno (ΔP). La digestión enzimática continuada da lugar a la rotura de la pared folicular. Las prostaglandinas pueden estimular la contracción de la fibra muscular lisa de la teca externa y dar lugar a la extrusión del ovocito. Los vasos se ramifican y penetran en la granulosa luteinizada. (De Fritz y Speroff, 1982)

cambios que darán lugar al testículo, quedando totalmente constituida a las ocho semanas.

El ovario se diferencia más tarde, hacia las diez semanas de desarrollo.

Ovogénesis

A partir de este momento el ovario sufre una despoblación germinal progresiva precisamente de los ovogonios. Esta despoblación puede dejar a los ovarios sin células germinales, lo cual se denomina falla ovárica precoz.

Normalmente en el momento del nacimiento los ovarios contienen cientos de miles de *ovocitos primarios* (fig. 3-22). Durante la vida intrauterina estos ovocitos iniciaron una primera división meiótica para adaptarse al número de 23 cromosomas que deben poseer los gametos para que, tras la fecundación, vuelvan a tener 46 cromosomas. Pero el proceso de división se

detiene en la *profase*. Esta interrupción del proceso meiótico se reanuda cuando se inicia la primera maduración folicular. Se desconocen los mecanismos que estimulan la primera división meiótica, pero parece que intervienen las gonadotrofinas, especialmente el pico preovulatorio de LH, ya que, coincidiendo con el mismo, a las 36 o 48 horas antes de la *ovulación* se completa la *primera división meiótica* con la expulsión del *primer corpúsculo polar*. La acción intraovocitaria de la LH es mediada por el sistema adenilciclasa/AMPc. El corpúsculo polar permanece libre en el espacio perivitelino. Inmediatamente después de completada la primera división se inicia la segunda; ésta ya no será reduccional y se detiene en *metafase II*, que es el estadio en el cual tiene lugar la *ovulación* y que termina con la expulsión del *segundo corpúsculo polar* cuando se ha producido la penetración de un espermatozoide. Por tanto, sólo puede denominarse óvulo al *ovocito fecundado*.

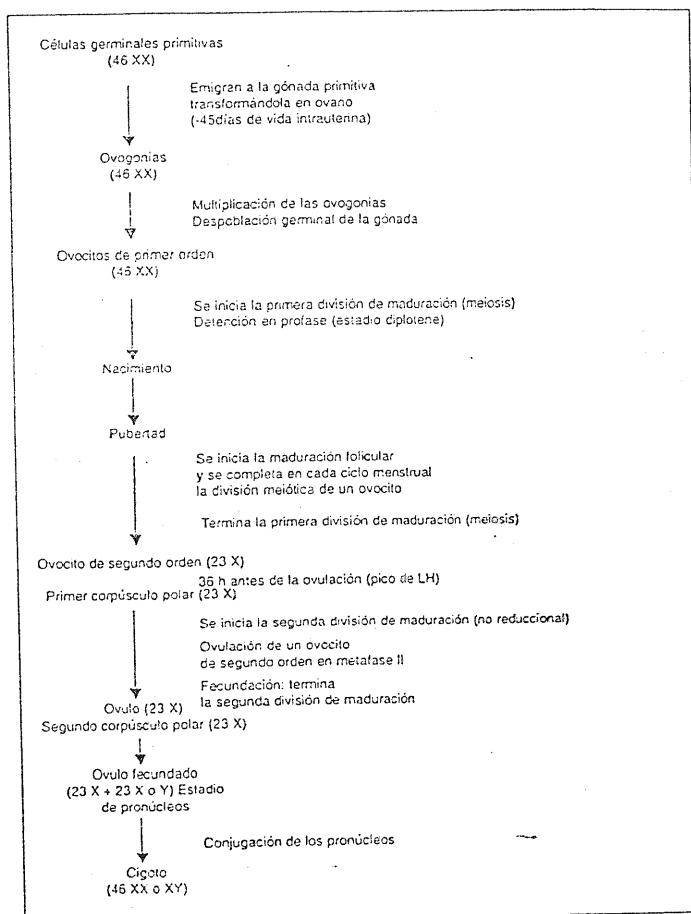


Fig. 3-22. Esquema de la ovogénesis desde la emigración de las células germinales primitivas hasta la fecundación del ovocito.

Espermatogénesis

La espermatogénesis se inicia en el niño entre los 12 y los 15 años de edad. En forma general puede decirse que se divide en tres fases: a) duplicación de células germinales; b) meiosis, y c) espermatozoogénesis (figs. 3-23 y 3-24).

Diferencias entre espermatogénesis y ovogénesis:

1. No hay un número fijo de espermatogonios sino que se van produciendo a lo largo del tiempo. En cambio, los ovocitos no sólo no se multiplican sino que se reducen.

2. La multiplicación de los espermatocitos debe ser constante, a diferencia de lo que ocurre con los ovocitos, de los cuales sólo llegan al estadio de segundo orden unos 480, o sea 12 por año.

3. En el sexo masculino la división meiótica no se inicia hasta el período prepuberal. En el femenino, en cambio, como hemos visto, se inicia en la vida embrionaria.

CICLO TUBARIO

El peristaltismo tubario está estrechamente relacionado con la increción hormonal del ovario. Es fácil comprobar que la máxima actividad contráctil se produce bajo la influencia estrogénica, registrándose en el momento ovulatorio un ritmo de 5 a 8 contracciones por minuto, mientras que antes y después

de la menstruación su frecuencia se reduce a la mitad y disminuye en intensidad.

El epitelio tubario también se halla sometido a la influencia del ciclo hormonal del ovario.

Al comienzo del ciclo las células ciliadas son relativamente bajas, pero por la influencia de los estrógenos llegan a duplicar su altura en las proximidades de la ovulación, momento en el cual los cilios son más largos y aumentan su actividad; ésta se incrementa aun en el posovulatorio, lo que hace suponer que facilitan la progresión ovular hacia el útero, así como la de la serosidad peritoneal que fluye continuamente.

Las células no ciliadas o secretoras contienen poco material al comienzo del ciclo; este material va aumentando luego al acercarse la ovulación, aunque sus cambios más significativos ocurren bajo la influencia de la progesterona. En esta segunda fase del ciclo las células ciliadas disminuyen de altura, mientras que las secretoras se proyectan por encima de ellas y le dan al perfil celular un aspecto rugoso. Las células secretoras vuelcan en la luz tubaria parte de su protoplasma y a veces sus propios núcleos; a pesar de que la pérdida celular es grande, las mitosis son raras.

En el período menstrual es cuando el epitelio tubario se muestra con su menor altura y cuando las

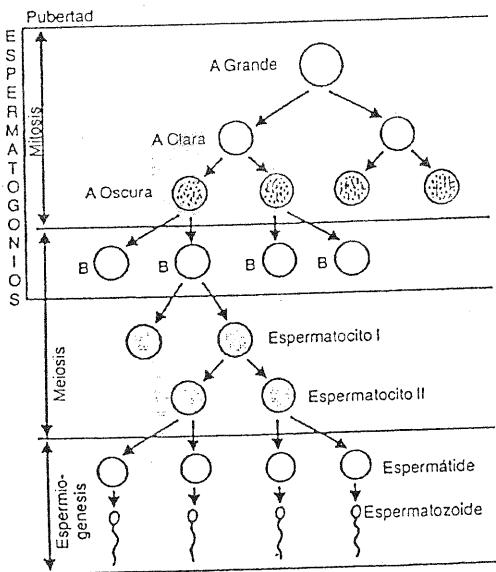


Fig. 3-23. Representación esquemática de la espermatogénesis.

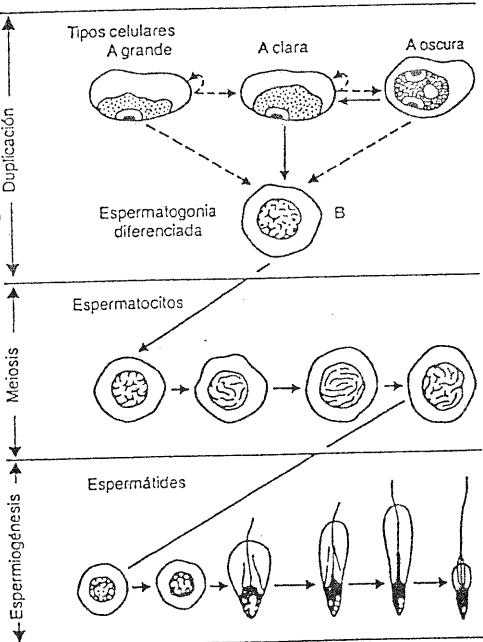


Fig. 3-24. Espermatogénesis: tipos celulares.

células intercalares se hacen presentes en mayor cantidad, lo cual sugiere que derivan de aquellas que han vaciado su secreción.

Durante el embarazo el epitelio es más bajo aún y en algunos sectores llega a ser casi plano.

CICLO UTERINO

Las distintas estructuras que forman el útero se hallan sometidas a la influencia de las hormonas ováricas. Las modificaciones más importantes se producen en el *endometrio*; también se observan en el *moco cervical*, expresión de la actividad de las glándulas de endocérvidx, y en forma menos ostensible en el *miometrio*.

Ciclo endometrial

Bajo la acción sucesiva y combinada de estrógenos y progesterona producidos por el ovario, la mucosa endometrial experimenta cambios cílicos en su estrato funcional, que se pueden diferenciar en tres fases (fig. 3-25):

Proliferativa o estrogénica: días 5 al 13.

Secretoria o progestacional: días 14 al 28.

Menstrual o de disgregación: días 1 al 4.

Fase estrogénica o proliferativa. En su transcurso y bajo la acción estrogénica se produce a partir del estrato basal remanente la regeneración del estra-

to funcional del endometrio disgregado durante la menstruación anterior. El primer signo de actividad proliferativa es la regeneración del epitelio superficial, que hace cesar la hemorragia menstrual; esta reepitelización se efectúa partiendo de los fondos glandulares del estrato basal, cuyo epitelio forma brotes que se extienden sobre el estroma adyacente recubriendolo y que se unen con brotes similares de las glándulas vecinas hasta revestir toda la superficie de la mucosa. Desde este momento hay un crecimiento en espesor del endometrio, que en el posmenstruo inmediato es de sólo 0,5 mm y que corresponde al estrato basal, mientras que una vez que se ha completado su proliferación, al final de la fase, tiene 3,5 o 4 mm.

Esta intensa actividad proliferativa se reconoce por la presencia a lo largo de toda la fase de numerosas figuras de mitosis, tanto en el epitelio de las glándulas como en el estroma, y por un alto contenido en ácido desoxirribonucleico; también aumentan el ácido ribonucleico, índice de la síntesis proteica activa que hay en esta fase, y las fosfatases alcalinas, que llegan a su máximo en el momento de la ovulación. Desde el punto de vista histológico se reconocen tres etapas en la fase proliferativa:

1. En el comienzo (días 4 al 7), las glándulas son rectas y están revestidas por un epitelio cilíndrico basófilo con figuras de mitosis; el estroma es denso con acentuada celularidad y numerosas figuras mitóticas.

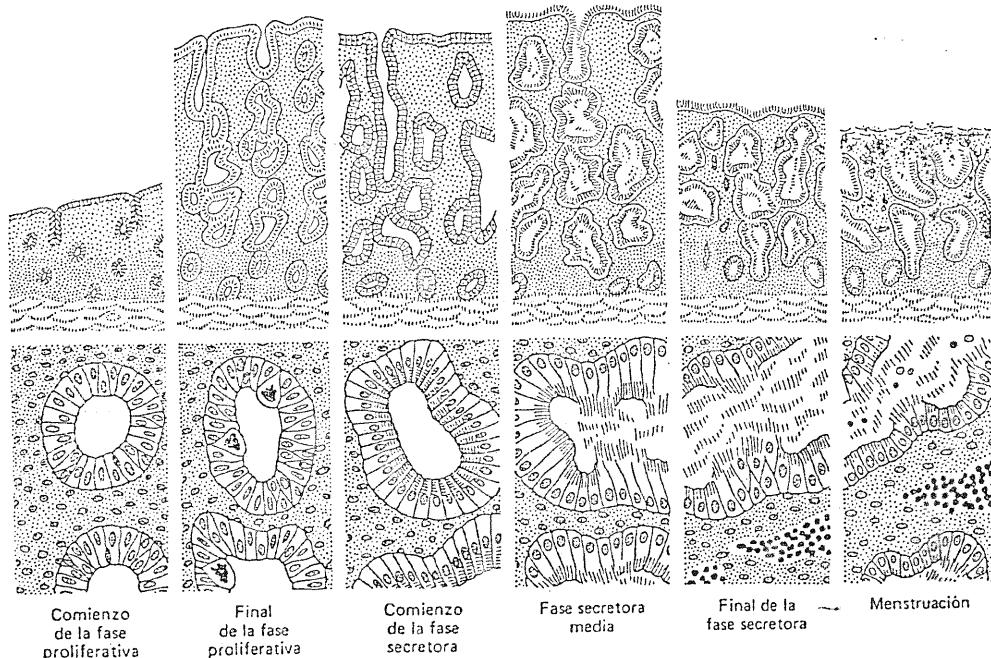


Fig. 3-25. Ciclo endometrial.

2. En la mitad de la fase proliferativa (días 8 al 10) el endometrio es más grueso y sus glándulas se hacen discretamente onduladas, con un epitelio similar al descrito; el estroma es también denso y celular, con discreto edema de sus sectores superficiales.

3. En el final de la fase proliferativa (días 11 al 13) el crecimiento glandular determina que las glándulas se hagan serpenteantes. El epitelio, a causa de su activa proliferación, se vuelve seudoestratificado, con los núcleos dispuestos en varios planos; además se produce la invaginación de algunos tubos glandulares, cuya proliferación excede la del espesor total del endometrio. El estroma presenta similares caracteres en cuanto a densidad, también con zonas moderadamente edematosas en la superficie.

En resumen, el endometrio completamente proliferado, y sobre el cual se producirán los cambios progestacionales que se describen a continuación, presenta glándulas serpenteantes revestidas por un epitelio cilíndrico seudoestratificado y basófilo, separadas por un estroma denso muy celular y más laxo y discretamente edematoso en sus sectores superficiales; hay numerosas figuras de mitosis, tanto en las glándulas como en el estroma, y no se advierte todavía actividad secretora por parte de las glándulas.

Fase progestacional o secretora. En esta fase se observa la actividad secretora de las glándulas endometriales; a su vez, el estroma se edematiza y sufre una transformación decidoide, a la que se suma un característico desarrollo vascular. Estos cambios tienen lugar exclusivamente en el estrato funcional (véase histología normal), mientras que el estrato basal, insensible al estímulo progestacional, conserva un aspecto similar al de la fase proliferativa durante todo el ciclo.

Desde el punto de vista morfológico cabe distinguir también en esta fase un *comienzo*, una *mitad* y un *final* de secreción. Los cambios más llamativos tienen lugar en el comienzo, a nivel del epitelio glandular, mientras que durante la mitad y al final de la fase, las modificaciones más características ocurren en el estroma.

De todos modos, y en oposición a la fase proliferativa, donde no se observan diferencias diarias notorias en el aspecto del endometrio, durante la fase secretora o progestacional, las modificaciones que se producen a partir de la puesta ovular y la subsiguiente organización del folículo como cuerpo amarillo tienen características diferenciales para cada día de la fase.

Los primeros signos morfológicos de actividad progestacional a nivel del endometrio se comprueban en el *día 16* del ciclo en forma de una *microvacuolización* del epitelio glandular, la cual le da un aspecto "apollillado" al citoplasma de las células; estas microvacuolas confluyen el *día 17* en una vacuola única, que se sitúa por debajo del núcleo, la "vacuola subnuclear", elemento característico del co-

mienzo de la fase secretoria; no se observa aún material secretorio intraluminal. En el *día 18* numerosas vacuolas subnucleares se desplazan hacia el polo apical de las células y en el *día 19* comienza a observarse un deshilachamiento inicial del borde apical del epitelio y algunas trazas de material secretorio en las luces glandulares. Mientras tanto se ha producido un moderado edema del estroma, especialmente en los sectores superficiales. En el *día 19*, con la aparición de un material secretorio intraluminal más abundante, las glándulas se dilatan y se hacen más *tortuosas y glandulares*. El *día 20* el material secretorio es muy abundante dentro de las luces glandulares, con un aspecto grumoso y filamentoso, y aumenta el edema del estroma, el cual llega a su máximo el *día 21-22*. Este intenso edema es el elemento morfológico más característico de la mitad de la fase progestacional. En ese momento las células del estroma están muy separadas entre sí por el edema y parecen tener muy escaso citoplasma, aspecto que ha sido denominado de "*núcleos desnudos*". En el *día 22-23* se ha completado el desarrollo de una estructura vascular característica de la fase progestacional, *los vasos espiralados*. Son arteriolas de pared delgada, que se originan en las arteriolas rectas de la basal, tienen forma de tirabuzón y se dirigen hacia la superficie de la mucosa llegando hasta la proximidad del epitelio superficial. En este punto comienzan a aparecer en el estroma endometrial dos tipos de elementos: las *células predeciduales o deciduoides* y los *granulocitos endometriales*.

Las primeras son células del estroma que contienen abundantes lípidos y glucógeno, por lo que su citoplasma aparece muy aumentado; son precursoras de las células deciduales (verdaderas) que se observan en el caso de que un huevo anide en la mucosa, la cual se convierte en una decidua.

Los granulocitos endometriales ("*kornchenzellen*" o "células K" de Hamper) son células pequeñas con núcleos de cromatina apretada, que se caracterizan por tener granulaciones intensamente acidifilas en su citoplasma. Comienzan a aparecer en el estroma endometrial simultáneamente con la transformación decidoide y van aumentando de manera progresiva hasta la menstruación; luego desaparecen o son muy escasas durante la fase proliferativa; se cree que se originan también en las células indiferenciadas del estroma, y su función no es bien conocida.

La *transformación decidoide* comienza a esbozarse el *día 23* en forma de una densificación del estroma alrededor de los vasos espiralados, constituyendo el *día 24* focos bien definidos. El *día 25* la transformación decidoide se extiende a los sectores superficiales del estroma, cuando esos focos confluyen y llegan hasta por debajo del epitelio superficial.

Mientras tanto, las *glándulas* se han hecho más tortuosas y dilatadas y su epitelio forma regularmente a lo largo de ellas pequeñas proyecciones papila-

res hacia la luz, lo que les da un característico aspecto de "serrucho". El material secretorio es entonces más denso y filamentoso.

Los días 26 y 27 afluhen al estroma endometrial numerosos leucocitos; esta infiltración leucocitaria ocurre normalmente, sin que ello signifique la existencia de un proceso inflamatorio, y es llamada *infiltración leucocitaria fisiológica*.

El día 28 el endometrio presenta glándulas muy tortuosas revestidas por un epitelio bajo y deshilachado, de núcleos picnóticos, con menor cantidad de material secretorio; el estroma muestra una extensa transformación deciduoide en la zona superficial de la mucosa, que le da un aspecto compacto; a esto se agrega una intensa infiltración leucocitaria fisiológica.

La red vascular del endometrio desempeña un papel importantísimo en los fenómenos que periódicamente se suceden en la mucosa, y su estructura, así como su fisiología, ofrecen particularidades de carácter único (fig. 3-26).

Los vasos sanguíneos provienen de las arterias mioatrales situadas en las vecindades de la mucosa uterina; de estos vasos parten arterias que proveen a la mucosa de dos sistemas de irrigación: 1) el de las *arterias radiales* de corta trayectoria, que se distribuyen por la capa basal y al llegar al límite que separa a ésta de la funcional forma los típicos ovillos vasculares; 2) el de las *arterias espiraladas*, que recorren todo el espesor del estrato funcional. El desarrollo de estas últimas depende de los estrógenos, mientras que las modificaciones posteriores que le son características se deben a la acción de la progesterona.

Las arterias espiraladas son muy sensibles a las variaciones hormonales, no así las arterias rectas.

Con el progreso de la fase secretoria endometrial las arterias espiraladas aumentan notablemente de longitud, y por lo tanto, para adaptarse al espacio reducido, deben aumentar también el número de sus espiras; en las vísperas menstruales sus finos capilares forman una extensa red debajo del epitelio endometrial.

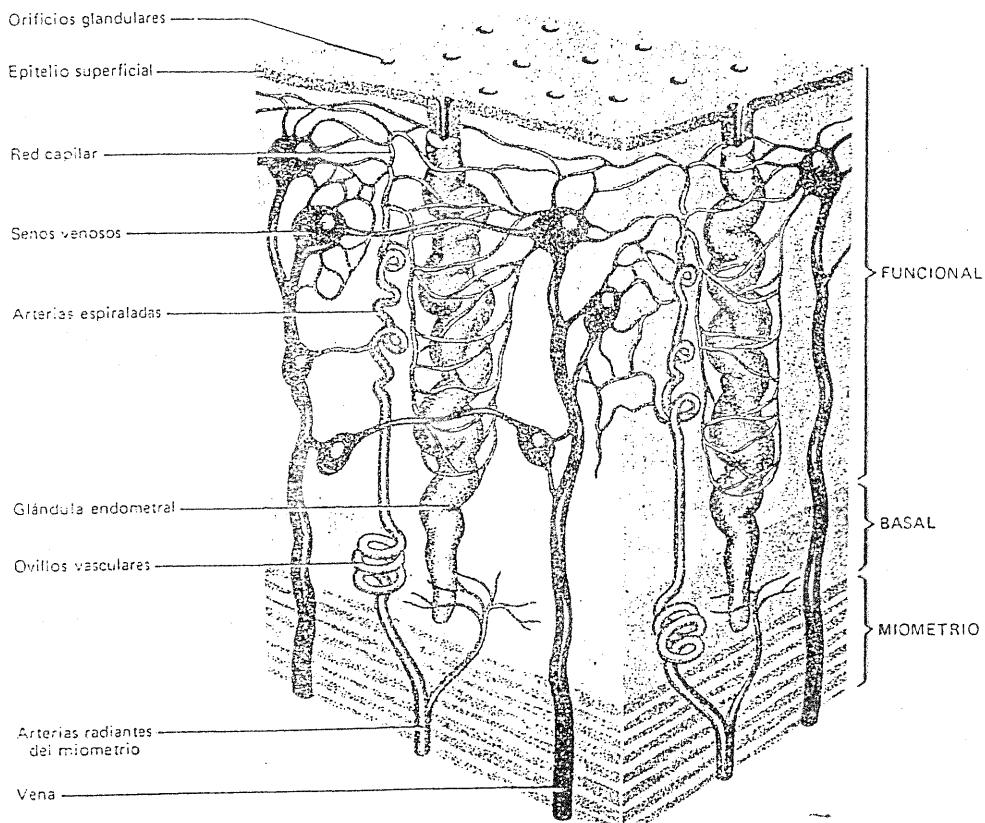


Fig. 3-26. Vascularización del endometrio.

La red vascular se distribuye de preferencia en las zonas superficiales del endometrio y alrededor de sus glándulas. Además de los cambios cíclicos comprobables en las glándulas y vasos endometriales, se debe tener presente la importancia de las modificaciones enzimáticas. En el premenstruo disminuyen el glucógeno, la fosfatasa alcalina, las enzimas respiratorias, etcétera. Las hormonas activan los genes específicos de las células endometriales, modificando el dibujo enzimático y con ello el metabolismo celular. La sustancia fundamental extracelular que cimenta los capilares estaría compuesta por una mezcla de mucopolisacáridos y ácido glucurónico, cuya síntesis o formación probablemente es estimulada por los estrógenos, que hacen pasar la sustancia fundamental del estado de "sol" al de "gel".

Fase menstrual. Es una hemorragia periódica originada en el endometrio, que se produce exclusivamente en la mujer y algunos primates.

Esta pérdida sanguínea es la manifestación más ostensible del ciclo sexual. Ocurre cada 28 días, aunque las variaciones individuales son grandes, de siete días en más o en menos, por lo que deben considerarse normales si ocurren entre 21 y 35 días. La menstruación dura entre 3 y 5 días. La cantidad de fluido menstrual varía entre 30 y 150 mililitros, que no se vierte en forma uniforme sino con intervalos irregulares de hasta 15 minutos. Es escasa al comienzo y al final y más abundante entre el segundo y el tercer día. La mitad del material eliminado está constituida por sangre y el resto por moco, trozos de endometrio y elementos del contenido vaginal. La sangre menstrual presenta la característica de ser incoagulable, lo cual facilita su evacuación. Esto se atribuye a la presencia de un fermento tríptico en el endometrio, pero en realidad la sangre se coagula en la cavidad uterina y luego se licua por acción de la plasmina, enzima activada en el endometrio.

La hemostasia se produce por las contracciones miometriales que comprimen los vasos del músculo uterino, y luego por la epitelización del lecho cruento de la capa basal del endometrio.

La mayoría de las mujeres suelen presentar, antes y después de las reglas, signos y síntomas locales y generales variados: cefaleas, palpitaciones, lumbalgias o molestias pélvicas, vértigo, nerviosismo, malestar general, etc. Este conjunto de molestias se conocen con el nombre de *molimén catamenial* y su exacerbación produce el cuadro de *dismenorrea dolorosa y tensión premenstrual*.

Mecanismo menstrual. Por acción de las hormonas ováricas (estrógenos y progesterona) se producen las modificaciones ya descriptas en las glándulas, el estroma y los vasos del endometrio. Cuando el ciclo es infértil la *capa funcional* del endometrio se desintegra. El descenso del nivel de los esteroideos sexuales por debajo de un nivel crítico, motivado por la involución del cuerpo amarillo, determina una rá-

pida deshidratación del endometrio y como consecuencia una disminución de su espesor, lo cual altera su sistema vascular. A la rémora sanguínea producida por la acentuación de las arteriolas espiraladas se suma el prolongado espasmo de éstas, que provoca una intensa isquemia de la mucosa alrededor de 24 a 36 horas antes del comienzo menstrual. Las paredes vasculares delimitadas por la anoxia se rompen y se forman hematomas intramucosos, que más tarde, por necrosis del estroma, vertirán la sangre a la cavidad uterina dando comienzo a la regla.

El epitelio, tanto el superficial como el glandular, se desprende en colgajos, y el estroma deciduoide se desorganiza, las células se vuelven pequeñas y sus núcleos, picnóticos; hay infiltración hemorrágica difusa y se hallan presentes numerosos leucocitos. De esta manera, la capa funcional del endometrio va disgregándose progresivamente con la hemorragia menstrual y queda, por lo tanto, la capa basal sangrando en napa.

Ciclo cervical

Las modificaciones fundamentales del endocervix se comprueban en la secreción mucosa, expresión de la actividad glandular en concordancia con la incripción hormonal del ovario.

Al comienzo del ciclo la secreción cervical es espesa, densa, pero en el transcurso de la fase estrogénica el moco aumenta en cantidad, se hace transparente y se fluidifica, esto permite que se estire en hebras o hilos (filancia) de 10 cm o más en las proximidades de la ovulación, lo cual posibilita la espermatomigración. En estos momentos el orificio externo se halla entreabierto y el moco mana en abundancia (fig. 3-27).

En la segunda fase del ciclo, bajo influencia de la progesterona, la secreción mucosa disminuye y vuelve a hacerse más densa hasta que prácticamente desaparece en el premenstruo.

Durante el embarazo el tapón mucoso es muy espeso y sin filiancia. En el período ovulatorio se observa en el moco un aumento en el contenido de agua, cloruro de sodio, carbohidratos, aminoácidos, etcétera, y su PH es de 7 u 8. Un fenómeno característico es la *cristalización* del moco con el aspecto de *hojas de helecho*, que se observa al extenderlo sobre un portaobjetos y dejándolo secar; esto depende de la presencia de *cloruro de sodio* que, a su vez, se halla bajo la dependencia de los *estrógenos*. La cristalización falta en los días menstruales y comienza a observarse después en forma poco acentuada, para llegar a su máximo entre los días 12 y 16 de un ciclo normal (fig. 3-28); posteriormente se produce en forma más tosca, para desaparecer los días previos a la menstruación. En la fase luteínica vuelve a reducirse el diámetro del orificio cervical externo.

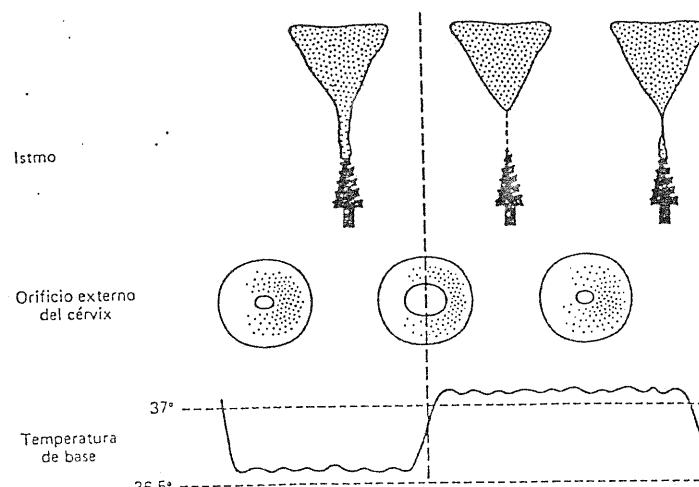


Fig. 3-27. Estado del istmo y del orificio externo cervical durante el ciclo sexual.

Ciclo miometrial

Las fibras musculares aumentan de longitud en la segunda fase del ciclo, y se retraen después de la menstruación. Durante el embarazo su longitud aumenta aproximadamente 20 veces. El tejido conjuntivo retiene mayor cantidad de líquido después de la ovulación, lo que motiva un ligero aumento del volumen uterino en el premenstruo.

La actividad contráctil del miometrio varía en el curso del ciclo. En la fase estrogénica presenta una fuerte tonicidad que se modifica en la segunda fase, donde el tono muscular se reduce notablemente y desaparecen las contracciones espontáneas.

CICLO VAGINAL

Las hormonas ováricas ejercen una gran influencia sobre el epitelio vaginal, fundamentalmente en el tercio superior, donde es más sensible. Las modificaciones cíclicas del epitelio pueden estudiarse por medio de biopsias o por la citología exfoliativa. El estudio citológico proporciona una visión que expresa el funcionamiento del epitelio vaginal e indirectamente la incrementación hormonal ovárica.

Modificaciones histológicas y citológicas durante el ciclo. *Fase estrogénica o folicular.* Se caractériza por la proliferación del epitelio que, en consecuencia, aumenta de espesor en forma progresiva o

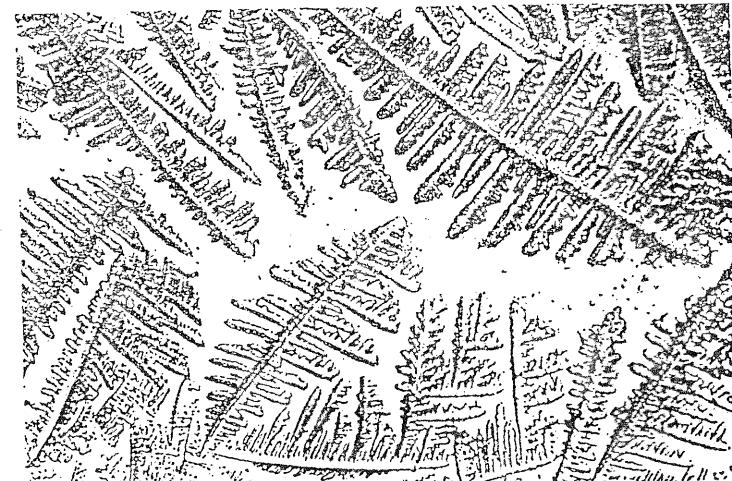


Fig. 3-28. Cristalización del moco cervical.

por acción de los estrógenos. Las células picnóticas aumentan en el transcurso de los días, especialmente las eosinófilas, cuyo índice llega al 15-30%.

Ovulación. El índice eosinofílico suele llegar al 70%.

Fase progestacional. Las células intermedias ocupan una posición más superficial por la eliminación progresiva de las capas superiores como consecuencia de la acción de la progesterona; es característica la disminución de las células picnóticas y el aumento de las intermedias.

Los cambios cíclicos también se producen en otros componentes del contenido vaginal. El pH, que durante la fase folicular y luteínica es de 4 a 4,5, se hace neutro durante la menstruación, mientras que el contenido en glucógeno sufre modificaciones en relación con el tenor de estrógeno.

MODIFICACIONES SOMÁTICAS EN RELACION CON EL CICLO SEXUAL

El ciclo hormonal ovárico tiene como órganos efectores específicos a los del aparato genital, pero todo el organismo de la mujer se halla sometido en mayor o menor grado a la influencia de las hormonas sexuales. Registraremos los datos más importantes.

Mamas. Los estrógenos estimulan el crecimiento canalicular y el del tejido conjuntivo pericanalicular, aumentan la permeabilidad vascular y preparan la acción de la progesterona, de la cual dependen el desarrollo alveolar y la diferenciación secretoria del epitelio. En el premenstruo se inicia una fase regresiva, con desaparición de alvéolos y a veces involución de los tubos terminales; muchas mujeres sufren molestias caracterizadas por ligero aumento del tamaño mamario, sensación de peso o tensión y a veces secreción de gotas de calostro. Estas modificaciones afectan por lo general a algunos lóbulos y no a la totalidad de la glándula.

Peso. Alrededor de un tercio de las mujeres aumentan su peso corporal en el premenstruo (hasta 1 kilo o más), probablemente por la retención de sodio y agua.

Temperatura. Durante la primera fase del ciclo la temperatura basal es baja; una elevación aguda de medio grado ocurre en la mitad del ciclo y se mantiene alta hasta la proximidad de la menstruación, para descender nuevamente. No siempre el ascenso térmico se produce de la manera descrita, sino según otras modalidades.

Piel. Se puede observar una semana antes de la regla el oscurecimiento de la piel y con frecuencia el aumento de la actividad de las glándulas sebáceas. Numerosas dermatosis son exacerbadas en el premenstruo.

Aparato respiratorio. Antes de la menstruación se observan los valores más bajos en la tensión alveolar del dióxido de carbono, que asciende después de aqué-

lla y se mantiene hasta el comienzo de la fase lútea.

Aparato circulatorio. Durante la segunda fase del ciclo se produce un ligero aumento del número de pulsaciones. La presión arterial es menor en la mitad del ciclo y está correlacionada con cambios en las arterias retinianas, lo que no se observa en ciclos monofásicos. La vasoconstricción de las arterias de la conjuntiva bulbar ocurre en el premenstruo inmediato hasta el tercer día del ciclo siguiente.

Sangre. El número de leucocitos es más bajo en la mitad del ciclo; los eosinófilos disminuyen a la tercera parte de los días anteriores y luego aumentan, pero se mantienen más bajos en el premenstruo que después. Las plaquetas disminuyen durante las reglas (± 200.000 por mm^3) y aumentan al promediar el ciclo (± 265.000 por mm^3) en coincidencia con la cosinopenia y la muesca térmica. También en esos días descienden las proteínas totales del suero.

Aparato gastrointestinal. La evacuación gástrica es más rápida al promediar el ciclo, para decrecer luego abruptamente. La vesícula biliar en estos momentos disminuye su contractilidad. La defecación es más frecuente en los dos primeros días menstruales.

Excreción renal. Según algunos autores, la mayor densidad de la orina se registra el día 11 del ciclo, para descender 1 o 2 días antes de la ovulación. El volumen urinario presentaría 4 picos, el primero y último día de la regla, el día antes del ascenso térmico y otro tres días después. La tensión superficial de la orina es mínima durante la menstruación y máxima en la mitad del ciclo.

Los distintos componentes químicos sufren curvas variadas en el curso del ciclo.

Sistema nervioso autónomo. El tono simpático aumenta notablemente durante la menstruación y luego declina para llegar al mínimo en la semana preovulatoria. También el tono parasympático está elevado en el periodo catamenial; en cambio, su mínimo se comprueba antes de este período.

Sistema nervioso central. En algunas mujeres se observan discretas modificaciones en el electroencefalograma durante las reglas.

La sensibilidad olfativa disminuye durante la menstruación y aumenta en la fase folicular o después de la administración de estrógenos.

Respecto del equilibrio corporal, se notan pequeñas modificaciones; los movimientos anteroposteriores no varían en frecuencia, pero sí en amplitud, con un máximo durante los dos primeros días del ciclo y un mínimo en el preovulatorio.

El gusto se halla aumentado en la mayoría de las mujeres durante los días menstruales.

El reflejo del pestaño sigue un ritmo cíclico correlacionado con la temperatura de base.

Eficacia mental y física. Para el trabajo mental el mayor esfuerzo se requiere durante la regla y el menor el día 20. La destreza manual no se altera,

pero la eficiencia muscular es mejor en la fase estrogénica.

Conducta y emociones. Hay tendencia activa heterosexual en la fase folicular y relajación emocional en la fase lútea. La ansiedad y hostilidad decrecen en la época ovular. El insomnio es más frecuente durante la menstruación; también en este período es mayor la falta de puntualidad en las escolares, así como los olvidos.

Los *suicidios* o su intento son más frecuentes en el premenstruo y durante la menstruación; la mitad de las mujeres encarceladas *delinquieron* también en esos momentos.

Correlación entre los síntomas de diversos procesos patológicos (o su aparición) y el ciclo sexual

En los últimos días del ciclo y durante el período catamenial suelen rerudecer los síntomas de diversas afecciones o hacer su aparición.

Es frecuente observación el agravamiento de los estados asmáticos y lesiones herpéticas, el aumento del título de alergógenos en mujeres que pa-

decen alergia, los episodios de edema angioneurótico, urticaria, rinitis, congestión nasal, ronquera, estomatitis ulcerativa y migraña. Las hemorragias nasales se producen corrientemente durante los cinco días anteriores a la menstruación y cesan no bien ésta aparece; algo semejante ocurre en la vejiga y el recto. También son de destacar las hemorragias capilares en la piel por aumento de la fragilidad capilar (sufusiones sanguíneas, de preferencia en la superficie de flexión de los miembros). En la tuberculosis pulmonar la hemoptisis es más frecuente en estos momentos. Citaremos la púrpura trombocitopénica intermitente limitada a la fase menstrual. En algunas diabéticas es mayor el requerimiento de insulina durante este lapso, así como la frecuencia del coma. En las vísperas menstruales suele intensificarse la incontinencia urinaria al esfuerzo tanto como exacerbarse la úlcera péptica, lo mismo que la epilepsia, probablemente por la disminución de la progesterona.

En el premenstruo se contraen con más frecuencia la escarlatina, hepatitis, poliomielitis, pancreatitis, neumonía, etc.; en cambio es *muy rara* la apendicitis aguda durante la menstruación.

4

Etapas evolutivas biológicas de la mujer y de la personalidad femenina

ETAPAS BIOLOGICAS

Tomando en consideración sus rasgos psicofisiológicos, la vida de la mujer transcurre en cinco etapas bien definidas: *niñez, adolescencia, madurez sexual, clímenopausia y senectud*. De éstas, la adolescencia y el climaterio son épocas de transición. El proceso menstrual hace que las etapas evolutivas de la mujer presenten características que las diferencian netamente de las que también transita el hombre.

NIÑEZ

Comprende el lapso que se extiende desde el nacimiento hasta la adolescencia, estado que puede dividirse en dos períodos: la *infancia*, que se prolonga hasta los 7-8 años de edad, y la *puericia*, que la continúa hasta los 12-13 años.

En los primeros días que siguen al nacimiento se observa con gran frecuencia en los genitales exteriores la aparición de secreciones que a veces bañan la vulva, y en algunas oportunidades la presencia de sangre, fenómeno que se denomina *crisis genital de la recién nacida*. Si se estudian estas secreciones, se comprobará en el contenido vaginal una exfoliación celular *semejante a la de la mujer adulta*, que dura de 7 a 10 días, más aún si se trata de prematuras.

Coincidendo con este fenómeno, las *mamas aparecen frecuentemente tumefactas* y a la expresión afloran gotas de un líquido de aspecto calostral, que el vulgo llama "leche de brujas", proceso que también ocurre en el varón. Todos estos fenómenos retroceden rápidamente y el aparato genital queda en reposo durante la infancia, mientras aumentan la talla y el peso.

El útero conserva su forma fetal, es decir, con predominio del cuello sobre el cuerpo. Como consecuencia de la reducida capacidad de la excavación pélviana, la vejiga y el útero se encuentran por encima de su estrecho superior y en posición vertical.

Los ovarios son lisos, las trompas finas y la vagina presenta un epitelio compuesto por escasas capas celulares, sin contenido de glucógeno ni bacilos de Döderlein y con un pH de 7. Los labios mayores vulvares son poco pronunciados, y si la niña separa los

muslos, la hendidura vulvar se entreabre. La cantidad de estrógenos eliminados con la orina es mínima, apenas valorable; provienen de la corteza suprarrenal hasta los 6 años y de la masa folicular ovárica más adelante.

Durante la *puericia* el crecimiento somático prosigue y comienza la producción de estrógenos por parte del ovario, originados por la incompleta maduración y atresia foliculares. Su acción hormonal se evidencia en el crecimiento del *cuerpo uterino* en relación con el cuello, cuya predominancia va desapareciendo. A la vez, el útero se sitúa en la excavación pélviana, que ha ido aumentando sus dimensiones, y progresivamente adopta su típica posición de anteverso-rotación. Las glándulas muciparas endocervicales se desarrollan, aumenta ligeramente el trofismo vaginal y en las mamas la areola se hace más evidente. Los caracteres sexuales secundarios reciben el primer impulso para su desarrollo.

Ya desde los 8 años las gonadotrofinas se eliminan con la orina, si bien en cantidades muy reducidas, con predominio de la foliculoestimulante hasta los 11 años. Como consecuencia de la leve acción hormonal estrogénica, se establece la *configuración femenina*, que hasta los 6 a 8 años es en gran parte parecida a la del varón; ésta se acentúa notablemente durante la adolescencia.

Se había considerado a la niñez de ambos sexos como una etapa asexuada, sin libido ni erotismo. Sin embargo, los estudios psicoanalíticos permiten llegar a la conclusión de que desde su nacimiento (o aun antes) el niño pasa por *diversas fases evolutivas de una sexualidad, todavía no diferenciada*, que lo va preparando para su desarrollo ulterior.

ADOLESCENCIA

La adolescencia es un largo proceso que transcurre en forma gradual entre la niñez y la madurez sexual. Tal como lo señala la definición de la Organización Mundial de la Salud: "Durante este período el individuo adquiere la capacidad de reproducirse, transita desde los patrones psicológicos de la niñez a la adultez, y consolida su independencia económica".

La adolescencia se caracteriza por el despertar de la *función ovárica*, el *crecimiento somático* y la apa-

rición de los caracteres sexuales secundarios. En esta época todos los órganos que responden a las hormonas sexuales se desarrollan en forma paulatina hasta llegar a la plenitud; de ahí el término *adolescencia*, que proviene del vocablo latino *adolescere*, equivalente a crecimiento, o sea, lo que falta para completar.

La adolescencia se extiende entre los 10 y los 20 años y está caracterizada por una baja incidencia de enfermedades somáticas. Sin embargo, la inestabilidad y el desequilibrio característicos de este período los hace vulnerables a alteraciones de origen psico-social, como adicciones, enfermedades de transmisión sexual, embarazos no deseados, delincuencia, etcétera.

De esta manera, la adolescencia representa el período en el que se alcanza el *modelado final de la estructura corporal*, cuyo comienzo se caracteriza por modificaciones somáticas que alcanzan intensidades nunca experimentadas durante la niñez. Esta situación, en la que el desarrollo se centra primaria y cronológicamente en los cambios físicos, ha determinado que con frecuencia se la considere una etapa en sí misma, la *pubertad* (del latín *pubertas*, término que traduce una de las manifestaciones de este período de la vida humana, la aparición del vello sexual), cuando en realidad una visión *integral* del desarrollo nos permite considerarla como un *momento evolutivo de la gran etapa representada por la adolescencia*.

El hecho de que las modificaciones de la estructuración corporal y de la maduración de las funciones gonadales sean en el inicio tan significativas, no debe enmascarar la concepción de que existe una *intima correlación entre cambios físicos y psicológicos* que conforman una *totalidad indivisible*. Por ello algunos autores, con un criterio más académico que real, definen a la primera fase de la adolescencia (pubertad) como adolescencia biológica.

La circunstancia de que el abordaje de la adolescencia se inicie con una descripción pormenorizada de la denominada pubertad, no debe hacer olvidar que la gran etapa que se está cumpliendo

es la *adolescencia en sus vertientes biológicas, psicológicas y socioculturales*.

En primer lugar veámos la respuesta del aparato genital, detenido en su desarrollo durante la niñez y que ahora ha de completarse por la influencia hormonal que ya se ha puesto en marcha.

Los ovarios, de fusiformes y pequeños, se hacen ovoides y se agrandan. Se acentúa la actividad ya iniciada en la puericia de la masa folicular semimadura, que progresivamente llega a la maduración folicular. La aumentada producción de estradiol reactiva a sus órganos efectores.

Las trompas se alargan y aumentan de grosor, mientras que en su epitelio se reconocen las variedades celulares de la mujer adulta.

El útero, que después del nacimiento ha sufrido una rápida disminución de tamaño y peso (este último, según algunos autores, no es recuperado hasta los 5-10 años), aumenta su volumen, particularmente a expensas del cuerpo, y la relación original cérvix-cuerpo 2:1 se invierte. En el endometrio se *diferencian las capas basal y funcional* (fig. 4-1).

La vagina crece en profundidad, y a medida que el útero va ocupando su posición definitiva, se sitúa oblicuamente, los fórnices se van acentuando cada vez más y *aparecen los pliegues vaginales*. Recordemos que en el nacimiento la vagina presenta un grado de trofismo similar al de la mujer adulta y que después de varias semanas, además de producirse la atrofia epitelial, los bacilos de Döderlein son reemplazados por una flora coocoide grampositiva. Así se mantiene hasta la adolescencia, época en que reaparecen el glucógeno, los bacilos de Döderlein, la acidez del medio y la proliferación epitelial.

Los genitales externos se agrandan y se vascularizan más. Los labios mayores, apenas marcados en la niñez, aumentan de grosor y *cubren a los labios menores*, que en la niñez sobresalen. El clítoris se hace eréctil y las glándulas de Bartholin inician su secreción.

En el tejido pelvisubperitoneal se *desarrollan los elementos del retículo uterino*, el importante medio de fijación de la matriz.

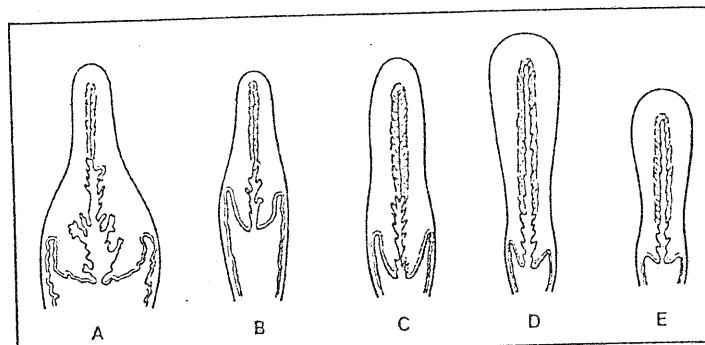


Fig. 4-1. Desarrollo del útero en el curso de la vida. A, al nacer; B, niñez; C, adolescencia; D, madurez sexual; E, involución posmenopáusica.

Escalonamiento de la maduración física

Desde el nacimiento se producen tres impulsos de crecimiento corporal característicos: durante el primer año de vida, al tiempo de la segunda dentición y durante la adolescencia. En cada uno de estos ciclos el crecimiento esquelético se acompaña de otro de relleno (visceral y muscular). En la adolescencia se debe distinguir este crecimiento somático de la madurez sexual; si bien son fases fundamentales del mismo proceso, en esas circunstancias es cuando ocurre la maduración ósea que determina la soldadura epifisaria y la detención del crecimiento. Ambas fases tienen significativa reciprocidad: la más acentuada modificación somática ocurre durante la madurez sexual; cuando esta última se establece, el crecimiento somático cesa. El retardo de la madurez sexual ocasiona un mayor desarrollo esquelético como resultado de la postergada maduración ósea y, por el contrario, cuando el desarrollo sexual se inicia tempranamente, es común que se asocie con baja estatura por un prematuro cierre epifisario.

El crecimiento corporal en la mujer se interrumpe prácticamente en la adolescencia, mientras que en el varón continúa unos años más. Gracias a este impulso el aspecto de la mujer se transforma por los cambios morfológicos sustanciales que se suceden. Junto con el aumento de la talla y el peso se producen modificaciones en la pelvis, que se agranda, con predominio del diámetro transversal y cambia su orientación, lo que constituye una respuesta esquelética específicamente sexual.

El tejido adiposo se dispone de manera característica alrededor de la cintura pélvica (regiones glúteas, trocantéreas), y también, aunque en forma menos acentuada, en la región superior del tórax, hombros y brazos.

El desarrollo de la glándula mamaria (*telarca*) después de la quietud infantil es la primera de las características sexuales secundarias que aparecen en la joven; generalmente el desarrollo no es uniforme, ya que la glándula izquierda suele ser la que primero lo experimenta (fig. 4-2).

Para evaluar el desarrollo puberal en el sexo femenino se utilizan las tablas diseñadas por Marshall y Tanner. Estas tablas se usan universalmente y permiten una adecuada comparación del estado de desarrollo en distintos individuos y de la progresión del desarrollo en forma individual.

Para la mama se describen cinco grados, que no tienen relación con el tamaño o la forma mamaria, los cuales son determinados por factores genéticos y nutricionales.

Estadio I: Mama infantil, no hay tejido mamario palpable.

Estadio II: Botón mamario; elevación del pezón y la areola.

Estadio III: Ligero aumento de la mama, la areola y

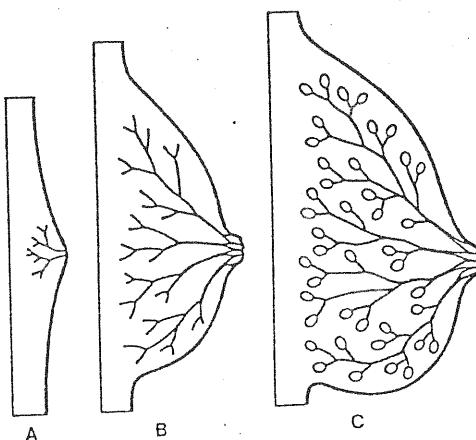


Fig. 4-2. Estadios evolutivos de la mama. A. durante la niñez; B, adolescencia; C, madurez sexual. B y C, acción de los estrógenos (conductos) y progesterona (lobulillo).

el pezón; la areola y la mama tienen un solo contorno.

Estadio IV: Agrandamiento de la mama con proyección de areola y pezón.

Estadio V: Mama madura, proyección del pezón.

Habitualmente, poco después del crecimiento mamario hace su aparición el vello pubiano (*pubarca*). Esto ocurre primero en los labios mayores, luego se expande hacia arriba, sobre el pubis, y más tarde lateralmente cubriendo el monte de Venus. Forma así un triángulo invertido, propio de la mujer. Los pelos pubianos, bien pigmentados, en el momento de su aparición son lacios y luego se hacen ensortijados.

Para la evaluación del vello pubiano también se describen cinco estadios.

I Estadio I: Prepuberal, sin vello.

II Estadio II: Vello ralo, suave, poco rizado en labios mayores.

III Estadio III: Vello más finne, pigmentado y rizado que avanza sobre el área pubiana.

IV Estadio IV: Similar al adulto, recubriendo la zona pubiana.

V Estadio V: Se extiende hacia los muslos.

El cabello crece en abundancia, y la pigmentación de la piel se intensifica. Aumenta la función de las glándulas sebáceas, sobre todo en la cara, y aparece un acné de variada intensidad, que retrograda espontáneamente en pocos años. La respiración aumenta, en especial en las axilas, donde adquiere un olor desagradable y penetrante.

Un hecho de gran trascendencia en la vida de la mujer, que se identifica con esta época, es la aparición de la primera hemorragia genital de tipo menstrual o menarca (del griego, mes: comienzo), que si bien es considerada como la manifestación objetiva más importante de la iniciación de la adolescencia,

el proceso que conduce a la maduración *sexual somática y psíquica* se ha iniciado ya un tiempo antes. Despues de la menarca los ciclos que le siguen son con frecuencia irregulares y puede pasar un tiempo considerable antes de que la periodicidad normal se establezca. Esto se debe casi siempre a que tales ciclos son anovulatorios (monofásicos), causados por la todavía titubeante función hipofisogonadal o quizás por la deficiente receptividad de los ovarios a las gonadotrofinas.

Como lógica consecuencia, durante este lapso la mujer es estéril; posteriormente los ciclos ováricos se hacen ovulatorios, o sea, fértiles.

La edad promedio de la menarca es de 12 años, pero no debe ser considerada precoz ni tardía si se presenta entre los 8 y los 16 años. Estas variaciones han sido atribuidas a factores diversos, particularmente nutritivos y socioeconómicos; aparece más tarde en las clases sociales de bajos ingresos, en las campesinas, en tiempos de guerra y en las pacientes que sufren de tuberculosis, diabetes, enfermedades crónicas, anemias, etcétera.

Al clima y a la raza, considerados hace un tiempo como factores de importancia, hoy no se les asigna valor. En las niñas ciegas la menarca es más temprana (en contraste con el efecto de la luz en los animales). Sin embargo, el año de aparición de la menarca es primariamente determinado por *influencia genética*; casi siempre es la misma que en la madre y hermanas, y prácticamente idéntica en gemelas monocigotas.

El promedio de edad ha cambiado en forma notoria en el curso de las centurias, estableciéndose cada vez más temprano.

En los períodos previos a la menarca es importante el protagonismo del ginecólogo con la niña y su familia. En tal sentido, debe educarse a la comunidad para que la adolescente adquiera conocimientos brindados por la escuela o por sus padres acerca del funcionamiento del aparato genital y el significado de la menarca, desprovisto de tabúes y/o prejuicios.

Debe informarse sobre la importancia de una alimentación adecuada y del hecho de que no debe contraindicarse la actividad física. Además se insistirá en la higiene personal, haciendo saber que no son perjudiciales los baños de ducha y el lavado de la cabeza con la frecuencia habitual.

Con respecto al uso de elementos para la higiene íntima, están permitidas las toallas higiénicas y contraindicados los desodorantes en aerosol. Pueden emplearse los tampones actuales, de pequeño tamaño y constituidos por fibras sintéticas.

El *vello axilar*, que aparece después del pubiano, lo hace en las proximidades de la menarca.

La cara se modifica, se hace más redondeada y de aspecto más delicado, distintivamente más femenina.

La voz pierde su carácter infantil y se torna más suave y ammoniosa, pero este cambio no es tan nota-

ble como en el varón. La voz de la mujer es una octava más alta que la del hombre.

Con relativa frecuencia, en esta época se presentan afecciones dérmicas (herpes, urticaria, seborrea, acné), epilepsia, migraña o asma.

El crecimiento somático, que un año antes de la menarca recibió un fuerte impulso, después comienza a menguar para detenerse uno a tres años más tarde. Reiteramos que a menudo la talla de la mujer se halla asociada con la aparición de la menarca. Cuando ésta se produce en edad temprana, la estatura suele ser baja, y lo contrario si es tardía.

En resumen, la cronología de las exteriorizaciones más ostensibles que jalonan el curso de la adolescencia son:

- 1º Comienzo del tercer impulso del crecimiento.
- 2º Crecimiento inicial de las mamas (telarca).
- 3º Aparición del vello pubiano (pubarca).
- 4º Pico de máximo crecimiento.
- 5º Primera hemorragia genital de tipo menstrual (menarca).
- 6º Aparición del vello axilar en las proximidades de la menarca.

En el curso de este proceso es común la aparición de trastornos, que se manifiestan de preferencia en el aparato cardiovascular y digestivo.

La *labilidad vasomotora* es responsable de la taquicardia, el rubor o palidecimiento súbito, la respiración, etc. La hipotensión arterial y las alteraciones del ritmo cardíaco son comunes; se las registra con mayor frecuencia en las jóvenes que crecen rápidamente.

Los trastornos en el terreno digestivo provocan alteraciones del apetito, estado nauseoso, flatulencias, etc. Estas molestias son pasajeras y habitualmente no exigen tratamiento.

Cambios hormonales o maduración psiconeuroendocrina.

Los cambios puberales obedecen a la maduración o reactivación de dos ejes endocrinos: el eje hipotálamo-hipófiso-gonal (H-H-G) y el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (H-H-A). La activación de este último lleva al aumento de andrógenos, particularmente androstenediona, dehidroepiandrosterona y su sulfato. Estos dos últimos son los marcadores de la secreción androgénica suprarrenal. Generalmente precede a la activación del eje gonadal aunque ambos eventos son independientes y regulados por distintos mecanismos.

En relación con el eje H-H-G, la pubertad representa la culminación de un proceso madurativo que se inicia en la vida intrauterina, durante la cual los niveles de gonadotrofinas son equivalentes a los observados en la menopausia. Posteriormente comienza a operar el mecanismo de retroalimentación negativa que ejercen los esteroides sexuales producidos por la unidad fetoplacentaria, lo cual explica que el recién nacido presente niveles bajos de FSH y LH.

Después del nacimiento, la caída del estradiol estimula la secreción de gonadotrofinas y produce niveles puberales de estrógenos en niñas entre 6 y 12 meses, que van declinando a valores prepúberales alrededor de los 2 años. El período prepupal se caracteriza por la baja producción de FSH, LH y de esteroides sexuales.

En la etapa prepupal tardía, alrededor de los 8 años de edad, aparecen pulsos nocturnos de LH-RH, los cuales estimularían la secreción de FSH y LH, que a su vez determina un aumento de la secreción de esteroides sexuales por las gónadas. Posteriormente, estos pulsos se hacen también diurnos y adquieren finalmente el patrón propio del adulto.

En etapas avanzadas de la pubertad se establece una retroalimentación positiva o efecto estimulador de los estrógenos sobre la secreción de LH, lo cual determina la aparición de ciclos ovulatorios.

Cambios psicológicos

En la adolescencia se producen *cambios psicológicos sumamente importantes*. Como consecuencia de la inestabilidad del sistema nervioso, corriente en esta época de la vida, en contraposición con los días apacibles de la infancia, se presentan con frecuencia ciertos disturbios de la esfera psíquica, como cambios en la conducta, aislamiento, melancolía, alteraciones del humor (crisis de risa o llanto), caprichos, impaciencia, ensueños, etcétera.

El rápido crecimiento somático, que trasforma a la adolescente, crea en ella un *desajuste respecto de su anterior esquema corporal*; de ahí cierta torpeza en sus movimientos, mal calculados o disímétricos, su curiosidad ante el espejo, su cambio de actitud ante sus nuevas formas, etcétera.

La jerarquía de los valores se altera durante la adolescencia en forma notable; el sentimiento de independencia lleva a las jóvenes a subestimar la autoridad de los padres, pero al mismo tiempo se hacen dependientes de otras personas a las cuales sobreestiman (maestros, artistas, deportistas, etc.). La rebeldía de las jovencitas suele provocar conflictos familiares, que pueden ser agravados o prolongados por la influencia materna si ésta impide la expansión del Yo, o sea, su emancipación.

Los trastornos de la personalidad infantil, que se va transformando en adulta, pueden ser causados por la interacción de factores hormonales, constitucionales (herencia), ambientales, etcétera.

La heterosexualidad se hace consciente y se experimenta cierta timidez frente a las personas del sexo opuesto. La aparición de la menarca casi siempre motiva un *trauma psíquico*, que sólo en parte es atenuado por su conocimiento previo, el cual debe ser impuesto de preferencia por la madre. Las relaciones amorosas revelan el despertar sexual.

La maduración biológica inicia el proceso, y éste

se completa con la maduración psíquico-social, que se logra mucho después. Esos cambios no coincidentes, o sea, experimentados en lapsos distintos, producen el estado de turbulencia del cual la adolescente debe salir para hallar un nuevo equilibrio. La completa madurez sexual se alcanza aproximadamente a los 20 años.

En esta época de transición, *primera época crítica* (la segunda será en el climaterio), la joven necesita la mayor atención de sus padres, tanto física como anímicamente, puesto que es el momento formativo por excelencia.

Como se ha explicado, los cambios biopsicosociales que se producen en la adolescencia son relevantes para el desarrollo integral de la personalidad futura. Por ello es comprensible que la adolescencia requiera la atención de ginecólogos entrenados en el conocimiento de esta etapa de desarrollo, con sólida formación profesional de la especialidad para actuar eficazmente en la orientación, preventión, diagnóstico y tratamiento de la patología infantojuvenil.

La OMS sostiene la necesidad de crear lugares físicos con personal especializado (asistentes sociales, médicos clínicos, ginecólogos, psicólogos, obstetras, etc.), dedicados a la atención del adolescente. Los centros de atención infantojuvenil tienen por finalidad brindar:

1. Educación para la salud, controles médicos e información sobre reproducción.

2. Prevención y detección de enfermedades de transmisión sexual.

3. Orientación profesional.

4. Asistencia clínica y tocoginecológica.

Las patologías más frecuentes en la adolescencia no son muy diferentes de las de la mujer adulta.

Las alteraciones del ciclo, flujo genital, infecciones genitales, embarazo, anticoncepción, amenorreas por alteración de la nutrición, patología mamaria, etcétera, son motivos de consulta y se las trata en los capítulos respectivos.

Ahora nos referiremos a algunos de los motivos de consulta específicos de la adolescencia.

Retraso puberal. Amenorrea primaria

Es la *ausencia completa o casi completa de desarrollo de caracteres sexuales secundarios luego de los 14 años de edad*. La falta de menstruación luego de los 16 años es considerada como amenorrea primaria, se acompaña o no de desarrollo de caracteres sexuales secundarios.

Para el estudio de estas alteraciones es necesario un amplio conocimiento de la endocrinología de la pubertad para evitar retrasos en el diagnóstico de las numerosas y poco frecuentes patologías que pueden originar un retraso puberal.

Interrogatorio. Es necesario evaluar las caracte-

rísticas familiares en relación con la presentación de la menarca, el tipo de alimentación o modificaciones en el peso, la realización de actividad física o deportes, las horas de descanso y actividad escolar, la presencia de dolores cíclicos, y los antecedentes de traumatismos, enfermedades sistémicas y situaciones de conflicto.

Examen físico. Se controlarán el peso, la talla y el porcentaje de tejido graso, y la presencia o no de caracteres sexuales secundarios. Se realizará un examen de los genitales externos por la posibilidad de malformaciones del canal, y genital, se explorará la región inguinal para descartar hernias, se evaluará la presencia de síntomas de hiperandrogenismo, de galactorrea o de alteraciones del gusto y el olfato.

Clasificación. Las amenorreas primarias se pueden clasificar en dos grupos, de acuerdo con la presencia o no de caracteres sexuales secundarios (tabla 4-1).

Amenorrea secundaria

Se la define como una ausencia de menstruación de por lo menos 3 meses luego de ciclos menstruales regulares. La clasificación etiológica se expone en la tabla 4-2.

En primer lugar es necesario descartar la presencia de embarazo. Luego se realizará una prueba de progesterona, que permitirá clasificar al cuadro como de amenorrea leve en caso de ser positiva y amenorrea grave si es negativa.

Amenorrea leve. Se hará un perfil hormonal y un estudio del ciclo a través de la temperatura basal. La conducta será prudente y expectante.

Amenorrea grave. Se hará una prueba de estrógenos y progesterona. Si es negativa, se la clasificará —previa repetición de la prueba— como una amenorrea de origen uterino. Si es positiva, se solicitará un perfil hormonal: FSH, LH, PRL, eje tiroideo, testosterona total y libre, S-DHEA, androstenediona.

De acuerdo con estos resultados, se la podrá clasificar en alguno de los siguientes grupos (tabla 4-3):

1. Niveles anormales de FSH y LH: amenorrea secundaria ovárica o hipergonadotrófica.
2. Niveles de FSH y LH normal o disminuida: amenorrea secundaria hipotálamo-hipofisaria o hipogonadotrófica.
3. Por alteraciones del eje tiroideo.
4. Por alteraciones del eje prolactinico.
5. Asociada al síndrome de hiperandrogenismo.

Pubertad precoz

Se denomina pubertad precoz a la aparición de por lo menos dos caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años de edad.

En este sentido es importante diferenciarla de la aparición aislada de un carácter sexual, que es fre-

ciente. Por ejemplo, la telarca precoz idiopática, la pubarca precoz o la hemorragia genital aislada.

La pubertad precoz puede ser: 1) central o dependiente de gonadotrofinas, por actividad prematura del eje hipotálamo-hipofisario gonadal (idiopática, por tumores o traumatismos), o b) periférica o independiente de gonadotrofinas, por actividad genital autónoma, como en el síndrome de Mc Cune-Albright, o displasia fibrosa poliostótica (áreas quísticas que afectan huesos del cráneo y huesos largos, manchas dérmicas café con leche) o bien cuando existen quistes foliculares autónomos.

Hay que diferenciar la pubertad precoz verdadera de la seudopubertad precoz, que se produce por la presencia de estrógenos que no provienen de gónadas en maduración (tumores funcionantes de ovario, tumores adrenales, hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de la 21-hidroxilasa de expresión tardía, influencia de estrógenos o andrógenos exógenos).

Diagnóstico. Se recogerá una historia clínica completa, investigando antecedentes de traumatismos, infecciones, radiaciones. Si existen manifestaciones de hipertensión endocraneana (polidipsia, nicturia, enuresis nocturna secundaria), de aumento de estrógenos (sangrado, aumento de la velocidad de crecimiento, caracteres sexuales secundarios), antecedentes familiares, ingesta de medicamentos, uso tópico de cremas a base de esteroides sexuales, etcétera.

Examen físico. Evaluar la presencia de manchas en la piel, hiperpigmentación, el vello y la distribución pilosa, los caracteres sexuales secundarios, la existencia de una masa abdominopelviana. Se pedirá además un examen oftalmoneuroológico.

Exámenes complementarios. Edad ósea (radiografía del carpo); niveles plasmáticos de estradiol, hidroxiprogesterona, S-DHEA, testosterona; ecografía pelviana; evaluación del eje con test de LH-RH; tomografía axial computada y resonancia magnética nuclear cerebral; campimetría.

Tratamiento. Consiste en distintos pasos destinados a detectar la causa, detener el desarrollo o producir la regresión de los caracteres sexuales secundarios, interrumpir el avance de la edad ósea para mejorar la talla final y preservar la fertilidad.

El tratamiento médico se basa en la administración de medroxiprogesterona, acetato de ciproterona, y como tratamiento de elección: análogos de la LH-RH.

Madurez sexual

Se extiende desde el final de la adolescencia hasta el climaterio, es decir, hasta los 40-50 años. En esta etapa de florecimiento, la mujer alcanza el equilibrio psicofísico y social. Es la época de la maternidad; con los ciclos sexuales bifásicos se intercalan ciclos trifásicos (fériles), y así, con la llegada de los hijos, la mujer alcanza su plenitud.

Tabla 4-1. Clasificación de las amenorreas primarias

I. INFANTIL: SIN DESARROLLO DE CARACTERES SEXUALES SECUNDARIOS

A. Hipogonadismos hipergonadotróficos (FSH y LH altas. Falla gonadal): se realizará un estudio cromosómico, laparoscopia y biopsia de ovario.

1. *Síndrome de Turner (45 X0)*. Es uno de los cuadros más frecuentes y se caracteriza por los siguientes estigmas: talla baja, gónadas rudimentarias, alteraciones somáticas (cuello en esfinge, baja implantación del cuello y el pabellón auricular, ojos en epicanthus, tórax en escudo, paladar ojival), malformaciones viscerales (coartación de aorta, estenosis pulmonar, agenesia de riñón). Sólo en el 60% de los casos son 45 X0; los restantes corresponden a mosaicismos con manifestaciones clínicas menos evidentes.

2. *Disgenesia gonadal pura 46 XX*. Se caracteriza por la presencia de cintillas ováricas y talla alta.

3. *Disgenesia gonadal pura 46 XY*. Existen gónadas masculinas (que se extirpan por la posibilidad de malignización) y talla normal o aumentada.

4. *Disgenesia gonadal mixta*. También se extirpan las gónadas.

5. *Secuela de irradiación, quimioterapia o castración quirúrgica*.

6. *Insuficiencia ovárica prematura*.

7. *Ooforitis autoinmune*. Presencia de anticuerpos antiováricos. Se asocia a otras enfermedades autoinmunes.

8. *Síndrome de ovarios resistentes o síndrome de Savage*.

9. *Otros procesos*: tuberculosis, infiltraciones, alteraciones vasculares, déficit enzimático (17-hidroxilasa), etcétera.

B. Hipogonadismos hipogonadotróficos (falla hipotalamohipofisaria).

1. *Constitucionales*. Son los más frecuentes, y obedecen a un retraso en la maduración normal del eje hipotalamohipofisario. El diagnóstico se establece por exclusión. Las pacientes presentan talla baja, edad ósea acorde con la talla, son proporcionadas y por lo general tienen antecedentes familiares de pubertad retrasada.

2. *Síndrome de Kallman*. Puede ser congénito o adquirido (traumatismos). Existe una insuficiencia de gonadotropinas asociada a hiposmia o anosmia por agenesia parcial o total del bulbo olfatorio.

3. *Tumores hipotalamohipofisarios*. Incluyen craneofaringiomas, germinomas, gliomas y astrocitomas. Pueden existir signos de hipertensión endocraneana y trastornos visuales. Por lo general afectan la secreción de otras hormonas.

4. *Síndromes genéticos*. Incluyen el de Prader-Willi (obesidad marcada, hipotonía, talla baja, manos y pies pequeños, intolerancia a los hidratos de carbono) y el de Laurence-Moon-Biedl (obesidad, retraso mental, retinitis pigmentaria, polidactilia o sindactilia).

5. *Malformaciones congénitas o secuelas* (radiaciones, traumatismos, infecciones).

6. *Déficit funcional de gonadotropinas*:

- Factores psicogénos: no es posible establecer en forma fechaciente la responsabilidad de estos factores, pero se acepta que puedan desarrollarse alteraciones menstruales como consecuencia de episodios emotivos agudos, situaciones de tensión permanente, etcétera.

- Modificaciones del peso corporal: se han observado alteraciones del ciclo menstrual en pacientes con aumentos o descensos bruscos del peso.

- Ejercicio físico exagerado: intervienen diferentes factores, entre ellos el porcentaje de grasa corporal, la tensión emocional, la dieta, el tipo de ejercicio (es más frecuente en bailarinas y en atletas).

- Anorexia y bulimia nerviosa.

- Consumo de drogas.

- Iatrogenia.

C. Asociada a alteraciones del eje tiroideo o prolactínico

II. CON DESARROLLO DE CARACTERES SEXUALES SECUNDARIOS**A. Malformaciones en el gonaducto**

1. *Síndrome de Rokitansky-Küster-Hauser*. Agenesia congénita de útero y vagina. Fenotipo femenino. Cariotipo 46 XX. Ovarios normales y anomalías de la vía urinaria.

2. *Imperforación del himen*. Generalmente se acompaña de genitales normales. Se caracteriza por la presencia de dolores menstruales cíclicos y hematocolpos. Puede presentarse hematometra en caso de que el diagnóstico sea tardío.

3. *Tabicamiento vaginal*.

4. *Síndrome de Morris o testículo feminizante*. Es un síndrome de insensibilidad a los andrógenos. Se produce por un defecto en los receptores periféricos de testosterona, con ausencia de virilización; o por diferencia de la enzima 5 α -reductasa, que convierte a la testosterona en dehidrotestosterona, que es la hormona necesaria para masculinizar los genitales externos. Presentan fenotipo femenino con desarrollo mamario normal y ausencia de vello púbico y axilar. Tienen una vagina corta, sin útero. Los genitales internos son testículos, que pueden estar descendidos manifestándose como hernias inguinales. Luego de la pubertad es necesario extirpar las gónadas porque existe una alta incidencia de malignización (50%). El cariotipo es 46 XY y tienen cromatina sexual negativa.

Tabla 4-1. Clasificación de las amenorreas primarias (Cont.)

- B. Amenorreas uterinas (tuberculosis, esquistosomiasis, etcétera).
- C. Alteraciones del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal
- a) Poliquistosis ovárica o síndrome de hiperandrogenismo: raramente se manifiesta como amenorrea primaria, sino como amenorrea secundaria.
- b) Insuficiencia hipotálamo-hipofisaria: es similar al grupo de hipogonadismos hipogonadotróficos del grupo anterior, pero con desarrollo de caracteres sexuales secundarios.
- c) Insuficiencia ovárica prematura: generalmente provoca amenorrea secundaria.
- D. Alteraciones del eje prolactínico y tiroideo.

Tabla 4-2. Clasificación etiológica de las amenorreas secundarias

- A. Amenorreas fisiológicas
- Embarazo
 - Lactancia
 - Menopausia
- B. Amenorreas hipotalámicas
- Modificaciones ponderales
 - Trastornos psicológicos
 - Actividad física intensa, competencia
 - Patología orgánica del SNC o del hipotálamo
 - Secundaria a fármacos
 - Inmadurez del eje
- C. Amenorreas hipofisarias
- Procesos destructivos locales (tumores, lesiones vasculares, infecciones, cirugía)
- D. Amenorreas ováricas
- Insuficiencia ovárica precoz
 - Ovarios resistentes
 - Disgenesia gonadal
 - Radioterapia o quimioterapia
 - Cirugías
 - Tumores
 - Poliquistosis de ovario
- E. Amenorreas uterinas
- Síndrome de Asherman
 - Infecciones (TBC, esquistosomiasis)
 - Radiación
 - Conización o cauterización
- F. Amenorreas de origen suprarrenal o tiroideo
- Hipertoxicidad suprarrenal de origen hipofisario o suprarrenal (hiperplasia, adenoma o tumores; síndrome de ACTH ectópico; carcinoma bronquial; tumores de esófago, hígado, mediastino, páncreas, ovarios, médula ósea; síndrome de Cushing)
 - Hipofunción suprarrenal (síndrome de Addison)
 - Hiperfunción tiroidea
 - Hipotiroidismo

En el capítulo 1 se describen las características definitivas de los órganos genitales de la mujer que cursa este período; los mecanismos reguladores de las funciones sexuales se exponen en el capítulo 3.

Climaterio

Introducción. En el Imperio Romano, el promedio de vida de las mujeres era de 23 años. De la Edad Media hasta fines del siglo XIX, menos del 30 % de

Tabla 4-3. Clasificación fisiopatológica de las amenorreas secundarias

- A. Hipogonadismos hipogonadotróficos
1. Fisiogénica
 2. Por estrés
 3. Alteraciones nutricionales (obesidad, descenso de peso simple, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa)
 4. Actividad física en exceso
 5. Traumatismos
 6. Tumores del sistema nervioso central
- B. Hipogonadismos hipergonadotróficos
1. Insuficiencia ovárica prematura
 2. Menopausia precoz secundaria a cirugía, radioterapia, quimioterapia, infecciones, alteraciones vasculares, tóxicos).
 3. Ovarios resistentes
 4. Enfermedad autoinmune
 5. Disgenesia gonadal
- C. Hipotiroidismo o hipertiroidismo
- D. Hiperprolactinemia
- E. Síndrome de hiperandrogenismo

las mujeres llegaban a la menopausia. Actualmente, el 90% de las mujeres de los países industrializados experimentan la menopausia y casi el 60% vive hasta los 70 años.

El aumento en la expectativa de vida ha incrementado el interés en el climaterio, debido a que un número considerable de mujeres transcurre un tercio de su vida en *estatus menopáusico* con déficit estrogénico prolongado (fig. 4-3).

La enfermedad cardiovascular y la osteoporosis se presentan como las más serias amenazas de esta etapa fisiológica de carencia estrogénica. A esto se agrega la presencia de los síntomas menopáusicos, siendo los *sosgos* uno de los trastornos más molestos que interfieren en la calidad de vida de algunas mujeres.

En este marco de referencia, la hormonoterapia sustitutiva juega un importante rol terapéutico y de prevención.

En 1976, en el Primer Congreso Internacional de Menopausia, se definieron por consenso los términos climaterio y menopausia. Así, el *climaterio* es el período comprendido entre la declinación de la función ovárica y la senilidad, y marca la transición

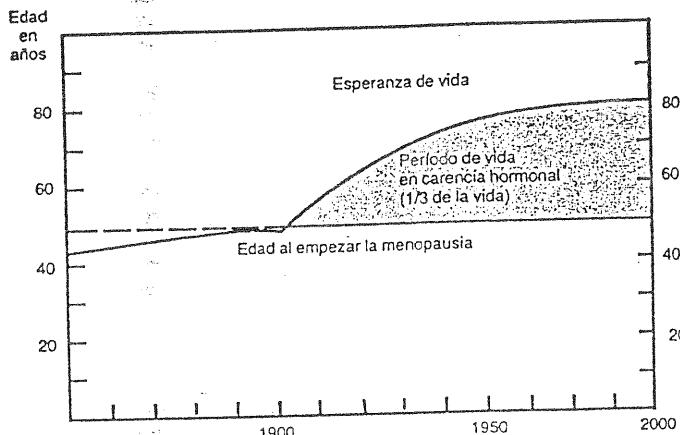


Fig. 4-3. Aumento de la esperanza de vida en la mujer.

del estado reproductor al estado no reproductor. Durante esta etapa de la vida se produce la *menopausia*, es decir, el cese definitivo de la menstruación y comienzo de la amenorrea fisiológica. Este hecho permite dividir al climaterio en tres fases signadas por sintomatología y necesidades terapéuticas diferentes (fig. 4-4): premenopausia, perimenopausia y posmenopausia.

En 1991, W. Utian propuso una nueva clasificación de climaterio, que se basa en la capacidad funcional o en la ausencia del ovario, por lo cual lo dividió en cuatro tipos:

Tipo A

Climaterio espontáneo estrogenodependiente.
Ovarios intactos. Sin compensación ovárica.

Tipo B

Climaterio espontáneo estrogenoindependiente.
Ovarios intactos. Con compensación ovárica.

Tipo C

Climaterio por agenesia ovárica, estrogenodependiente.
Ovarios ausentes.

Tipo D

Climaterio iatrogénico, estrogenodependiente.
Ovarios extirpados. Menopausia quirúrgica.
Esta clasificación está basada en la premisa de que

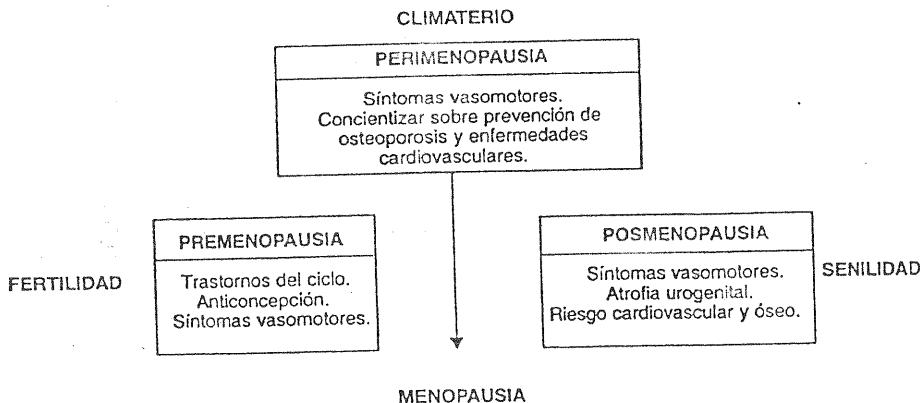


Fig. 4-4. Esquematización de las fases del climaterio.

algunas mujeres con ovarios intactos presentan mecanismos endocrinos, compensatorios después de la menopausia. Hay dos tipos de ovarios posmenopáusicos, uno activo y otro esencialmente inerte. De ahí, que algunas mujeres necesiten y otras no terapia hormonal de reemplazo después de la menopausia.

En la actualidad se calcula que la edad promedio de aparición de la menopausia oscila en los 51,4 años, con una desviación estándar de aproximadamente 3,8 años. Se considera *precoz* si ocurre antes de los 40 años y tardía después de los 55 años. A diferencia de la edad de la menarca, la cual ha descendido en los últimos 100 años, la de presentación de la menopausia aparece como mucho más estable (fig. 4-3); sin embargo, algunos factores tales como el tabaquismo influyen en el inicio más temprano de la menopausia. Las pacientes fumadoras presentan su menopausia uno a dos años antes. El mecanismo de acción del tabaco no está aún bien establecido; podría deberse al efecto de la nicotina sobre los centros hipotalámicos o sobre la inducción de enzimas hepáticas o a la acción deletérea directa de los hidrocarburos aromáticos que provocarían una acelerada atresia folicular.

Menopausia precoz

La menopausia precoz afecta aproximadamente al 1% de las mujeres. Se define como la falla ovárica antes de los 40 años, aunque para algunos autores este concepto es válido antes de los 35 años. Clínicamente se presenta con una amenorrea primaria o secundaria y con dosajes seriados de laboratorio dentro del rango menopáusico (elevación de las gona-dotrofinas e hipoestrogenemia).

En la mayor parte de los casos se desconoce su causa. Algunas de las etiologías relacionadas con la menopausia precoz son: a) anomalías cromosómicas; b) trastornos autoinmunes; c) enfermedades metabólicas (galactosemia, hemocromatosis); d) endocrinopatías; e) familiar; f) iatrogénica (quimioterapia, radioterapia, cirugías pélvicas); g) síndrome del ovario resistente a las gonadotrofinas.

La fisiopatología de la falla ovárica precoz puede deberse a un agotamiento folicular por acelerada velocidad de depleción folicular o a un número inicial reducido.

Algunos estudios demuestran que ocasionalmente los folículos residuales de una mujer con falla ovárica precoz pueden responder en forma intermitente.

Premenopausia

Este período, de duración variable, corresponde al de los años de transición hasta la llegada de la menopausia.

Modificaciones hormonales. Uno de los signos más tempranos de la falla ovárica es la elevación pre-

coz de los niveles séricos de la FSH que se acompaña posteriormente de incrementos en la LH.

La elevación progresiva de la FSH durante la premenopausia podría ser la consecuencia de una menor producción de *inhibina* por parte de un capital folícular ovárico reducido.

El descenso de la inhibina explicaría los incrementos de la FSH en la fase folícular, con estradiol en concentraciones normales o algo bajas, y las marcadas fluctuaciones de la FSH frente a cambios modestos en el estradiol. Niveles de estradiol inferiores a 20 pg/ml (valor menopáusico) se encontrarían recién seis meses después de la desaparición de las menstruaciones.

Algunos autores demostraron que durante la transición menopáusica los niveles aumentados de FSH pueden retornar abruptamente a valores normales debido a liberaciones bruscas de estradiol, seguidas a veces por un ciclo ovulatorio.

Por tanto, las mediciones hormonales en mujeres durante la transición menopáusica deben ser interpretadas con gran cautela e individualizadas en forma correcta.

Cuadro clínico. Los motivos más frecuentes de consulta en esta fase del climaterio son los trastornos menstruales, el temor al embarazo (debido a retrasos menstruales que plantean la necesidad de un método contraceptivo seguro en estas mujeres premenopáusicas) y en algunos casos los síntomas vasomotores (sofocos).

Estudios prospectivos sobre la longitud del ciclo menstrual han demostrado que en los años anteriores a la menopausia hay una marcada variabilidad de los intervalos intermenstruales. Ciclos que hasta ese momento tenían una duración regular comienzan a manifestar una disminución lenta pero persistente en su temporalidad. La menor duración de los ciclos es consecuencia de un acortamiento de la fase folícular, en tanto que la fase lútea se mantiene habitualmente constante.

La transición de ciclos regulares propios de la edad reproductiva a la amenorrea permanente se caracteriza por una marcada irregularidad menstrual (polimenorrea, oligomenorrea), lo cual señala una maduración irregular de folículos con o sin evidencia hormonal de ovulación. Los ciclos anovulatorios determinan la *aparición de metrorragias a veces intensas, debida a la hiperplasia endometrial subyacente*. La prolongación del intervalo intermenstrual con ovulaciones retardadas y cuerpos lúteos insuficientes es también responsable de hemorragias imprevistas.

Tratamiento. Los trastornos del ciclo bifásico y monofásico en esta fase del climaterio pueden tratarse con progestágenos cíclicos o con combinaciones estropogestágenas. Incluso la utilización de contraceptivos orales permite un control simultáneo del ciclo y de la fertilidad en los casos en que no exista una contraindicación absoluta para su uso.

Anticoncepción en la mujer mayor de 40 años

La anticoncepción representa un problema particular para las mujeres mayores de 35-40 años. A pesar de que la fertilidad declina con la edad y el riesgo de embarazo es menor, las consecuencias de un embarazo no planificado pueden ser socialmente devastantes y médicaamente de riesgo.

Los trastornos menstruales y las dificultades psicosexuales se incrementan con la edad y pueden exacerbar los efectos adversos de algunos métodos anticonceptivos. Estudios epidemiológicos llevados a cabo en la década del 70 indicaban que el uso de anticonceptivos orales en mujeres por encima de los 35 años era un factor de riesgo cardiovascular (infarto de miocardio, enfermedad tromboembólica), por lo cual su empleo se desaconsejaba. Sin embargo, estos datos se basaron en los efectos de píldoras anticonceptivas con altas dosis de estrógenos, de modo que estas observaciones no pueden ser extendidas a las que se utilizan actualmente, en las cuales el contenido estrogénico es menor de 50 microgramos por gragea.

En la premenopausia es evidente la necesidad de una anticoncepción creíble, segura y aceptable, pero la selección del método apropiado es aún motivo de controversia. La relación riesgo/beneficio es un elemento que debe ser analizado de un modo exhaustivo.

Los anticonceptivos orales proveen mayor efectividad y reversibilidad y mejoran la vida sexual, beneficio que se percibe porque restauran el ciclo menstrual, controlan los síntomas climáticos, reducen la incidencia de patología ginecológica al disminuir la frecuencia de cáncer de ovario y de endometrio y finalmente previenen el desarrollo de osteoporosis y enfermedad cardiovascular.

Perimenopausia

Es la etapa comprendida entre 1 año antes (diagnóstico retrospectivo) y uno después de la última menstruación. Se caracteriza por amenorrea e intensificación de la sintomatología vasomotora (en especial sofocos).

Posmenopausia

La menopausia se define consistentemente en la literatura epidemiológica como el *último período menstrual, diagnosticado retrospectivamente luego de 12 meses de amenorrea*. La probabilidad de una menstruación espontánea posterior a este lapso es menor del 0,02%. En esta etapa ocurren una serie de modificaciones:

Modificaciones neuroendocrinas

La función ovárica normal depende de la integridad y del funcionamiento coordinado e interrelacion-

nado de tres eslabones fundamentales: el hipotálamo, la adenohipófisis y los ovarios.

En la posmenopausia existe una falla en el *estábón ovárico* del sistema, en el sentido de que a partir de determinada edad ya no hay estructuras foliculares con capacidad de responder a la estimulación gonadotrófica. Al faltar la acción frenadora (feedback negativo) de los estrógenos sobre el eje hipotálamo-hipofisario, éste es activado exageradamente, lo cual se pone de manifiesto en forma de un gran aumento de la secreción de *gonadotrofinas*, que puede ser detectado mediante la determinación de estas hormonas en suero u orina.

La FSH aumenta 10 veces ($> 40 \text{ mUI/ml}$) y la LH se incrementa en menor medida ($\times 3$).

En las especies inferiores, la falla primaria es en la producción de gonadotrofinas y secundariamente se afecta el ovario, por falta de estímulo.

En la especie humana, el eje hipotálamo-hipofisario sigue conservando la capacidad de inhibirse si se administran exógenamente esteroides sexuales. En estos casos puede observarse un descenso significativo de la concentración de FSH y LH en la circulación periférica.

Los niveles plasmáticos de *estradiol* (E2) menores de 20 pg/ml indican menopausia.

La *prolactina* disminuye después de la menopausia y su descenso probablemente se relacione con la caída estrogénica y con su impacto a nivel del SNC (compromiso dopaminérgico).

En la posmenopausia el ovario presenta un aspecto atrófico, escasamente vascularizado (debido a la depleción folicular); sin embargo, este órgano aparentemente inerte conserva cierta potencialidad esteroideogénica. El estroma ovárico continúa produciendo *andrógenos*, si bien la síntesis de *androstenediona* por el ovario disminuye, así como también la de *testosterona*.

Durante la vida reproductiva, el ovario secreta cantidades importantes de estradiol (E2) y de estrona (E1); de ellos, el de mayor actividad biológica tisular es el estradiol. La relación E1:E2 en fase folicular es 1:1 o 1:2.

En la menopausia, la relación E1:E2 se modifica y se acerca a 2:1 o 3:1, lo cual evidencia que en este período el estrógeno más importante cuantitativamente es la *estrona*.

Fuente de estrógenos posmenopáusicos. Al cesar los procesos de maduración folicular, desaparece la fuente más importante de estrógenos. Los que persisten en la circulación provienen en una pequeña proporción de la secreción adrenal (exclusivamente estrona), correspondiendo la principal contribución a la aromatización en tejidos periféricos a partir de precursores de 19 carbonos, como por ejemplo la *androstenediona* (fig. 4-5). La mayor disponibilidad en circulación, tanto por concentración como por falta de unión a proteínas de transporte, facilita la conversión de androstenediona en es-

trona; esta última por acción de otra enzima, la 17β -ol-dehidrogenasa pasará a estradiol.

Son muchos los tejidos periféricos en los que se ha demostrado una capacidad aromatizante y además presencia de 17β -ol-dehidrogenasa. De todos ellos, el de mayor importancia por su actividad es el *tejido adiposo*. De este hecho surge entonces que en la *obesidad* estará incrementada la capacidad de producción periférica de estrógenos. A esto debe sumarse que el exceso de tejido adiposo se asocia a una disminución de la proteína de transporte de esteroides sexuales (SHBG), que da lugar a una mayor proporción de estradiol libre circulante.

Por tanto, la obesidad en la menopausia constituye un factor de riesgo para las patologías relacionadas con el exceso de estrógenos, como por ejemplo el *cáncer de endometrio*. Debe recordarse además que ese riesgo se incrementa por la deficiencia progestacional propia de esta etapa (la progesterona antagoniza los efectos de la actividad estrogénica).

Modificaciones neuropsicoendocrinológicas

En estos últimos años, con el progreso de las investigaciones en el campo de la neuropsicoendocrinología hubo un giro completo en la forma de interpretar el climaterio. Esto ocurrió cuando se precisó que el *cerebro* es una estructura blanco de las hormonas ováricas y al establecerse la diferencia entre las formas de envejecimiento normal y aquellas patológicas, tales como las manifestaciones demenciales de diferentes orígenes.

La menopausia, como fenómeno natural en la vida de la mujer, producirá sus efectos sobre el SNC proporcionales a los cambios hormonales que se verifican en las gónadas. Tales efectos no consistirán en modificaciones morfológicas sino sólo en *variaciones bioquímicas normales*. Probablemente la relación alterada entre catecolestrógenos y catecolaminas esté vinculada a la aparición de los *sofocos*, síntomas típicos del climaterio, y de *trastornos psiquiátricos* como la irritabilidad y la depresión (fig. 4-6).

Modificaciones clínicas

Con el término de *síndrome climatérico* se describen una serie de síntomas que se asocian al climaterio (tabla 4-4). Según diferentes investigadores, del 70 al 80% de las mujeres presentan algún síntoma en relación con la carencia estrogénica. Sin embargo, sólo en el 10 al 15% de estas mujeres los síntomas son lo suficientemente intensos para impulsarlas a la consulta médica.

El síndrome climatérico se origina de la interacción entre factores endocrinos, socioculturales y psicológicos; ello explica la variabilidad de la sintomatología: a) *dismisión de la actividad ovárica* con la subsiguiente deficiencia hormonal, causante de sín-

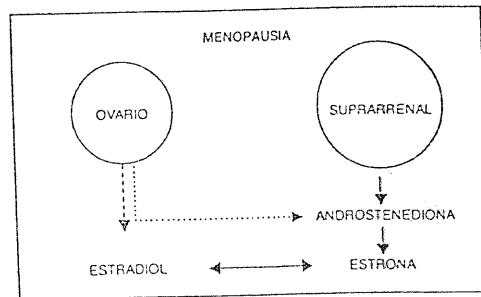
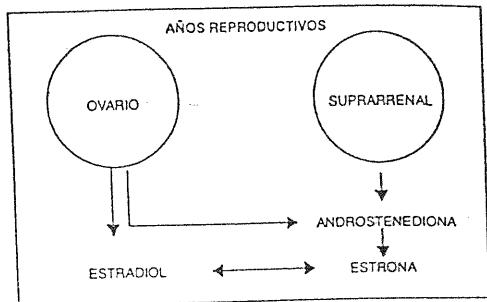


Fig. 4-5. Fuentes de estrógenos en la edad fértil y la posmenopausia.

Tabla 4-4. Evolución de la sintomatología en el síndrome climatérico

<i>Corto plazo</i>	Alteraciones neurovegetativas (inestabilidad vasomotora)	Sofocos Sudoración Palpitaciones Parestesias Náuseas Cefaleas Insomnio
	Alteraciones psicológicas	Labilidad emocional Nerviosismo Irritabilidad Estado anímico depresivo Dismisión libido
<i>Medio plazo</i>	Síntomas de atrofia urogenital	Sequedad vaginal Dispareunia Disuria Pielquiritaria Incontinencia urinaria
	Trastornos dermatológicos	Atrofia de piel y faneras
<i>Largo plazo</i>	Osteoporosis Enfermedad cardiovascular	

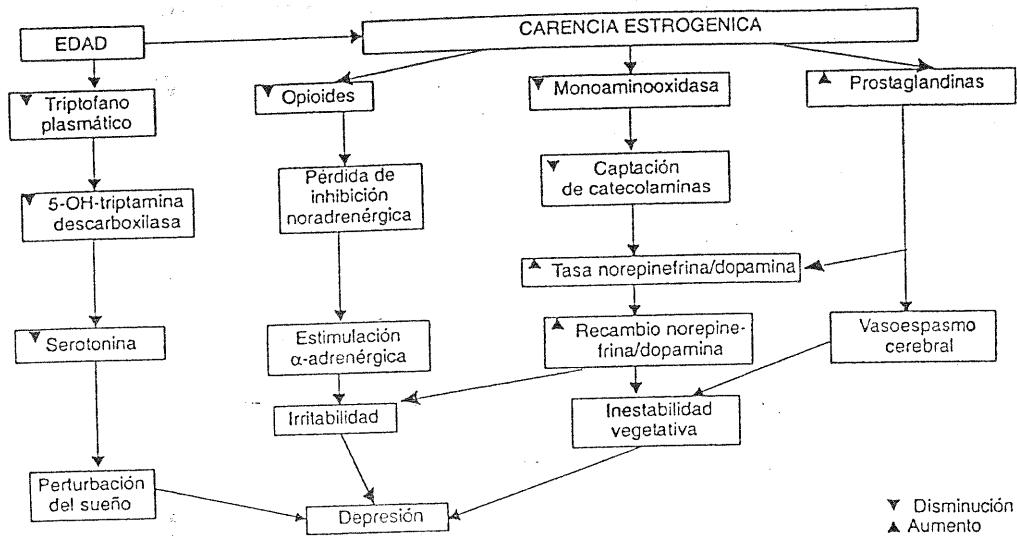


Fig. 4-6. Posibles mecanismos de acción de la edad y la carencia estrogénica sobre el SNC y la sintomatología menopáusica. (Modificado de S. Palacios, 1992.)

tomas tempranos (sofocos, vaginitis atrófica) y tardíos, relacionados con los cambios metabólicos que ocurren en varios órganos blanco (osteoporosis, arteriosclerosis); b) *factores socioculturales* determinados por el medio ambiente de la mujer (modo de vida, tabaquismo, obesidad, etc.), y c) *factores psicológicos*, resultado del carácter individual de cada mujer, por lo cual determinadas condiciones podrán exacerbarse al entrar en el climaterio, tales como nerviosismo, cefaleas, irritabilidad, depresión y disminución de la libido.

Alteraciones neurovegetativas: sofoco

Es la sensación repentina y transitoria de calor de intensidad variable, en la cara, el cuello y el tórax, acompañada de enrojecimiento cutáneo y frecuentemente asociada a sudoración.

Es el síntoma más frecuente y característico del climaterio. Más del 75% de las mujeres posmenopáusicas experimentan estos episodios vasomotores durante sus primeros años; sin embargo pueden manifestarse desde la premenopausia temprana. En algunas mujeres estas oleadas de calor interfieren con la calidad de vida, debido a la intensidad y persistencia del cuadro, lo cual las lleva a la consulta médica.

Los sofocos no son sólo una experiencia subjetiva, ya que pueden objetivarse a través de diferentes parámetros: temperatura y conductancia cutánea, temperatura corporal, frecuencia cardíaca.

Una proporción importante de sintoñas vasomo-

tores ocurre durante la noche e interfiere con el sueño. La falta de sueño puede ser el origen de los trastornos en el humor y la fatiga que refieren algunas pacientes. Schiff y col., en un estudio doble ciego, registraron la temperatura cutánea, la actividad electroencefalográfica y la actividad onírica de 16 mujeres posmenopáusicas tratadas con estrógenos y placebo. La latencia hasta alcanzar el sueño fue mayor en las mujeres medicadas con placebo que en aquéllas en tratamiento estrogénico. La duración del período REM (movimientos oculares rápidos) en las mujeres bajo estrogenoterapia fue mayor que el grupo con placebo. Una deficiencia del REM durante el sueño puede ser la causa de la irritabilidad diurna.

Numerosas hipótesis que involucran mecanismos catecolaminérgicos y opioides a nivel central intentan esclarecer las bases biológicas y la fisiopatología de los sofocos (fig. 4-7).

En las mujeres climatéricas sintomáticas se sostiene que, con la caída de los estrógenos, algunos eventos paralelos a la liberación de GnRH (y la subsiguiente liberación de LH) producirían una caída repentina y transitoria de la temperatura pre establecida hipotalámica, desencadenando mecanismos de pérdida de calor (sofocos) destinados a descender la temperatura corporal y restablecer el equilibrio. Sin embargo, se desconoce el factor desencadenante directo de la inestabilidad del centro termorregulador.

Varios investigadores han registrado una caída de la temperatura esofágica, rectal y timpánica luego de los sofocos, pero no han podido detectar un aumento

MECANISMO OPIOIDE ENDOGENO Y SOFOCOS

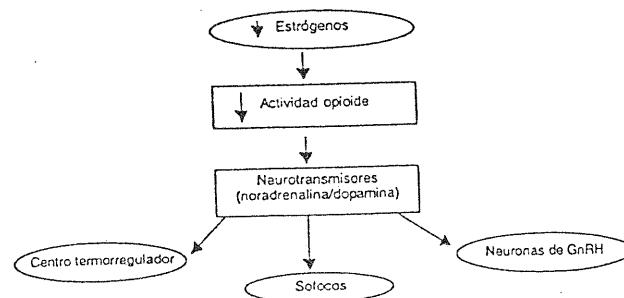


Fig. 4-7. Fisiopatología de los sofocos.

de la temperatura corporal central antes de la aparición del sofoco. Sin embargo, en estudios recientes llevados a cabo por Freedman y col. se determinó la temperatura corporal central (TCC) durante los episodios de sofocos por medio de la ingestión de una píldora radiotelemétrica, llegándose a la conclusión de que la mayoría de los sofocos son precedidos por un aumento de la TCC, y sirven como disparadores del fenómeno fisiológico productor de calor.

Alteraciones psicológicas

Diferentes estudios demuestran el efecto sobre el área cognitiva y afectiva de los estrógenos, incluyendo: memoria, insomnio, ansiedad e irritabilidad. Estos datos apoyan el rol beneficioso de los estrógenos sobre los variados aspectos psicológicos en la mujer climática.

Los síntomas psicológicos descriptos en el clísterio incluyen: astenia, adinamia, irritabilidad, nerviosismo, humor fluctuante, tensión, depresión, ansiedad, cefalea, insomnio y frigidez.

Síntomas urogenitales

Si bien la producción de estrógenos declina rápidamente después de la menopausia, los niveles estrogénicos permanecen lo suficientemente aumentados para mantener la función urogenital por un período considerable posterior a este evento. Esto se debería a que el tracto urogenital es muy sensible a las bajas concentraciones estrogénicas.

Entre los 55 y 60 años, a causa de un descenso estrogénico más allá de su nivel inicial, un 25-50% de mujeres posmenopáusicas desarrollan trastornos urogenitales. La prevalencia de estas disfunciones se incrementa con la edad.

Los síntomas involucrados en el envejecimiento uroginecológico son tanto genitales como urológi-

cos, debido al origen embriológico común y a la proximidad anatómica. Estos síntomas integran en conjunto el síndrome de deficiencia estrogénica urogenital y pueden categorizarse en tres grupos:

- Mucosa atrófica (sequedad vaginal, disuria, dispareunia, frigidez).
- Infección urinaria recurrente.
- Disfunción uretrovesical (incontinencia urinaria, urgencia miccional, polaquiuria nocturna).

Patogenia. La mucosa vaginal, la uretra, el trigono vesical, los músculos del piso pélvano y perirenales y el tejido conectivo presentan receptores estrogénicos, por lo cual son efectores de las hormonas ováricas.

La deficiencia estrogénica pronunciada afecta la mucosa vaginal provocando adelgazamiento, sequedad y disminución de su elasticidad con fragilidad vascular. Desaparece la flora habitual (lactobacilar), que es reemplazada por bacterias intestinales. Estos cambios conducen a la aparición de colpitis senil, dispareunia y frigidez (fig. 4-8).

Las mujeres posmenopáusicas con actividad coital regular tienen un menor grado de atrofia vaginal y dispareunia que aquellas de la misma edad pero sin relaciones sexuales, a pesar de que las concentra-

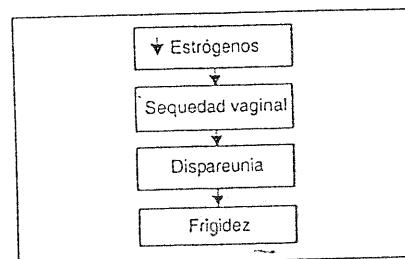


Fig. 4-8. Evolución a la frigidez.

ciones plasmáticas de estrógenos sean equivalentes.

Los cambios atróficos en la mucosa uretral y el tejido periuveal pueden ser causa de la falla en los mecanismos de cierre uretral, contribuyendo a la incontinencia urinaria. La mucosa uretral atrófica también favorece la instalación de gérmenes y subsecuentemente de infecciones urinarias recurrentes.

Las mujeres posmenopáusicas frecuentemente experimentan disuria y aumento de la frecuencia miccional con uroculтивos negativos (síndrome uretral), lo cual es consecuencia del déficit estrogénico.

Trastornos dermatológicos

La atrofia cutánea es la consecuencia del déficit estrogénico. La piel se adelgaza y seca; estos cambios son especialmente notorios a nivel de la cara. El tratamiento hormonal sustitutivo incrementa el espesor y el contenido de colágeno de la piel.

Alteraciones metabólicas

El aumento de peso en exceso (obesidad) ocurre en casi el 40% de las mujeres climatéricas. En ellas, a la disminución de la actividad (sedentarismo) y la mayor ingesta alimenticia, se suman los cambios metabólicos propios de esta etapa.

Sin embargo, ciertos estudios demostraron en forma definitiva que la estrogenoterapia no produce un aumento de peso. Sí hay un incremento ponderal con la edad tanto en hombres como en mujeres, pero se desconoce el mecanismo. El aumento de peso está en relación directa con la edad del hombre y la mujer y no con la menopausia.

Enfermedad cardiovascular

La enfermedad cardiovascular (ECV), especialmente el infarto de miocardio, es más frecuente en hombres que en mujeres antes de los 50 años de edad. Los datos del estudio Framingham mostraron que antes de la menopausia la ECV es predominantemente una afección masculina en una proporción de 9:3. Alrededor de los 70 años la proporción entre hombres y mujeres es casi la misma, ya que la mortalidad por enfermedad coronaria aumenta en la mujer.

La ECV es la primera causa de mortalidad femenina en los países desarrollados, superando al cáncer y a otras enfermedades. Una peculiaridad de la ECV en la mujer es su incremento en las décadas finales de la vida. Hasta edades cercanas al climaterio, la mujer parece no presentar un riesgo aumentado de enfermedad coronaria. Sin embargo, las mujeres con menopausia prematura u ooforectomía muestran un riesgo coronario mayor probablemente debido al factor tiempo; en ellas la duración de la depravación estrogénica es un factor temprano y más abrupto.

El estado premenopáusico, y por lo tanto el esta-

tus estrogénico, parece ser la mejor profilaxis contra el riesgo de mortalidad de la ECV.

Mecanismos para la cardioprotección en mujeres. Se han realizado numerosos trabajos en los últimos años para esclarecer los mecanismos de acción de los estrógenos referidos al efecto cardioprotector de los mismos.

Los factores de riesgo conocidos para la ECV son:

1. Elevación de la presión arterial.
2. Alteración de la tolerancia a la glucosa (aumento de la resistencia a la insulina).
3. Colesterol total elevado (fundamentalmente LDL-colesterol).

Otros factores que pueden tener repercusión en la ECV son la obesidad, el tabaco, el estrés y el sedentarismo.

Los datos del estudio Framingham no revelaron diferencias significativas en hombres y mujeres en lo que se refiere a la presión sanguínea sistodiastólica o en los niveles de glucemia en ayunas en personas de edad avanzada. Hubo, sin embargo, una clara diferencia por sexo en los niveles de colesterol total sérico; antes de la menopausia las mujeres tienen niveles menores que los hombres, pero éstos aumentan con el comienzo de la menopausia (fig. 4-9).

Metabolismo lipídico. En la menopausia se produce un cambio desfavorable en el perfil lipídico: aumenta el colesterol total, el LDL-colesterol y los triglicéridos, mientras que disminuye el HDL-colesterol.

La terapia hormonal de reemplazo revierte estos cambios del metabolismo lipídico. Cuando se utilizan estrógenos exógenos (particularmente por vía oral) se observa una reducción de los niveles del LDL-colesterol directamente proporcional a su concentración inicial. Esto se debe al aumento del número de receptores de LDL en las células hepáticas, que mejoran la remoción de las partículas de LDL de la circulación.

La estrogenoterapia (estrógenos naturales) también aumenta los niveles de HDL-colesterol, fundamentalmente la fracción HDL-2. Este efecto beneficioso se debería a dos mecanismos (más marcado con la administración de estrógenos orales): a) degradación disminuida del HDL-colesterol por inhibición de la lipasa hepática, y b) aumento de la síntesis de APO-A1, la mayor apoproteína del HDL-colesterol, como se observó en estudios cinéticos *in vivo* y en modelos *in vitro*.

En 1989, Steinberg y col. describieron la existencia de una subfracción de LDL más aterogénica debido principalmente a su oxidación. Esta *LDL oxidada* tendría mayor afinidad por sus receptores en la pared arterial, acumulándose en la misma y favoreciendo la formación de la placa ateromatosa. Existen evidencias que demuestran que los estrógenos probablemente reduzcan la síntesis y actividad de la LDL modificada.

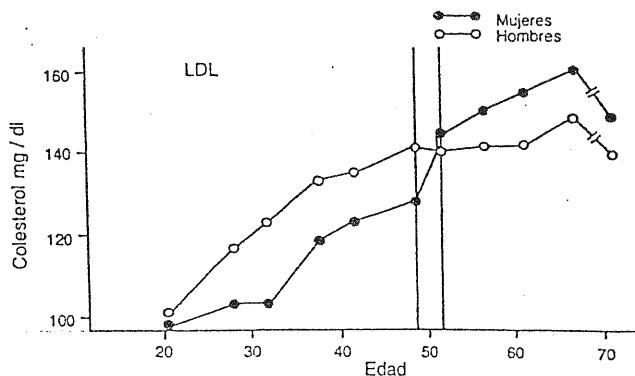


Fig. 4-9. Promedio de niveles de LDL-colesterol en diferentes edades. (Modificado de Heiss y col.)

Otro componente lipídico que ha focalizado gran interés es la *lipoproteína* o Lp(a). El aumento de esta lipoproteína se asocia con una alta incidencia de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular. Estudios recientes sugieren que tanto los estrógenos solos como asociados a progestágenos o los progestágenos solos podrían reducir la Lp(a).

Pared vascular. La cardioprotección generada por los estrógenos ha sido asociada tradicionalmente con los cambios en los lípidos y las lipoproteínas. La trascendencia de estos cambios es innegable; sin embargo, se ha estimado que el 50% del efecto protector estrogénico no puede explicarse por este mecanismo.

Recientemente se ha planteado la posibilidad de una acción directa de las hormonas ováricas sobre la *pared vascular*, determinando un aumento del flujo sanguíneo. Numerosos estudios en animales y en humanos documentan la vasodilatación y la inducción de la relajación del músculo liso vascular mediada por los estrógenos. Estos efectos podrían involucrar el bloqueo estrogénico de los canales de calcio.

Existen también evidencias que relacionan a los estrógenos con la disminución de los receptores de endotelinas, atenuando el efecto vasoconstrictor de las *endotelinas*. Además se ha aislado un factor relajante endotelial (probablemente el óxido nítrico) que produce vasodilatación, y su síntesis sería estimulada por los estrógenos.

En una revisión realizada por B. Wren se observó que todos los estrógenos naturales aumentan aparentemente la producción de *prostaciclina*; esto da lugar a vasodilatación y prevención de la agregación plaquetaria, en oposición a los efectos del tromboxano producido por las plaquetas.

Los estrógenos reducen la resistencia periférica e incluso disminuyen en hipertensas, así como también en normotensas. Sin embargo, en un porcentaje muy reducido (3-5%) se ha observado una reacción idiosincrática con elevación de la presión arterial, pro-

bablemente debido a la inducción hepática del sistema renina-angiotensina.

Hemostasia. Los eventos coronarios agudos se relacionan estrechamente con el sistema de coagulación. La trombogénesis es un fenómeno clave en la progresión de la arteriosclerosis y la progresión de fenómenos oclusivos bruscos.

El equilibrio hemostático se mantiene por un balance adecuado entre la coagulación y la fibrinólisis; desequilibrios en ambos sistemas han sido implicados en la ECV.

Factores fibrinolíticos o antitrombóticos. La antitrombina III es el mayor inhibidor fisiológico de la trombina. El óxido nítrico y las prostacilinas tienen acción vasodilatadora y antiagregante. La proteína C, a su vez, inactiva los factores Va y VIIIa.

A nivel plasmático la fibrinólisis se desencadena por los activadores del plasminógeno.

Factores procoagulantes. Dentro de estos factores se describen los siguientes: fibrinógeno, factor VII, lipoproteína a (la gran similitud estructural de la lipoproteína a con el plasminógeno permite que esta lipoproteína neutralice la acción del mismo) e inhibidores del activador del plasminógeno tipo I (PAI-1).

La menopausia supone cambios en el equilibrio fibrinolítico. Algunos investigadores describieron un aumento en la actividad del sistema PAI con el consiguiente descenso de la actividad fibrinolítica; también se ha detectado una elevación en la Lp(a) y en el fibrinógeno.

El uso de estrógenos naturales (no así de estrógenos sintéticos en altas dosis) se ha asociado con un patrón fisiológico favorable de fibrinógeno, sin modificaciones significativas de la antitrombina III.

Metabolismo de los carbohidratos. La elevación en la concentración plasmática de insulina se observa frecuentemente en mujeres con ECV y probablemente se deba a una insulinorresistencia. La hiperinsulinemia incrementaría directamente el riesgo de coronariopatía favoreciendo la arteriosclerosis y a través de propéptidos insulinicos. El PAI-1 (un fac-

tor antifibrinolítico) se ha hallado aumentado en mujeres posmenopáusicas con hiperinsulinemia.

Se ha sugerido que la insulinorresistencia es un trastorno metabólico central en la constelación de factores de riesgo de la ECV. Existe una asociación entre hiperinsulinemia, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, disminución de HDL y aumento de LDL. La obesidad se relaciona también con la insulinorresistencia (fundamentalmente la obesidad de tipo anrogénico).

El estado menopáusico conduciría a la reducción de la secreción pancreática de insulina; sin embargo, hay un aumento de la misma con la edad, debido posiblemente a la resistencia insulínica.

Algunas investigaciones señalan que los estrógenos podrían deteriorar la tolerancia a la glucosa, pero estos datos fueron obtenidos del uso de anticonceptivos orales, donde el componente progestacional es el responsable. Los estrógenos naturales aumentan la secreción pancreática y la sensibilidad a la insulina.

Síndrome X (angina microvascular de Reaven). Se trata de una condición en la cual las mujeres posmenopáusicas experimentan angor severo con signos de isquemia en la prueba ergométrica, pero sin que exista patología coronaria en el estudio arteriográfico.

Las pacientes afectadas por el síndrome X tienen un excelente pronóstico y evolución con la terapia hormonal sustitutiva. La patogenia de este síndrome metabólico se relacionaría con una menor capacidad vasodilatadora localizada en la microcirculación.

En resumen, los probables mecanismos cardioprotectores de los estrógenos serían (fig. 4-10):

Acción indirecta. Mejoran el perfil aterogénico; los estrógenos incrementan el nivel de la lipoproteína de alta densidad (HDL) y disminuyen el nivel de aquella de baja densidad (LDL).

Acción directa. Los estrógenos actúan directamente en la pared vascular produciendo vasodilatación; esto es verosímil biológicamente ya que se han localizado receptores de estrógenos en múltiples sitios del aparato vascular.

Acción química local. Los estrógenos modifican el metabolismo de las prostaglandinas, por aumento en la concentración de prostaciclina y disminución de tromboxano, lo cual determinaría vasodilatación.

Acción sobre el óxido nítrico. Promueven una ac-

ción vasodilatadora mediada por el aumento de este factor endotelial.

Efecto de los progestágenos en la enfermedad cardiovascular. Los progestágenos son generalmente antiestrogénicos. Producen un descenso de los receptores estrogénicos, lo cual podría atenuar los beneficios de la terapia hormonal sustitutiva en la ECV. Sin embargo, los datos publicados no sugieren efectos negativos en el perfil lipídico con los siguientes progestágenos:

- Acetato de medroxiprogesterona.
- Ciproterona.
- Levonorgestrel.
- Acetato de noretisterona.
- Progesterona micronizada.

En una gran investigación clínica denominada PEPI (Posmenopausal Estrogen-Progestin Interventions Trial), donde se compararon tres progestágenos diferentes asociados a estrógenos conjugados equinos, se llegó a la conclusión de que el estrógeno por sí mismo fue capaz de proveer un perfil lipoproteico mejor que la progesterona micronizada. Los dos regímenes con acetato de medroxiprogesterona indujeron cambios lipoproteicos menos favorables que el estrógeno solo o combinado con la progesterona oral micronizada.

La progesterona micronizada tiene además un efecto diurético moderado similar al de la espironolactona, lo cual puede mejorar la retención hídrica asociada a la terapia progestacional.

Prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular. La estrogenoterapia puede ser utilizada en la prevención primaria de la ECV, alcanzándose una reducción del riesgo cardiovascular del 50%, protección que se incrementa de manera significativa en aquellas mujeres con ECV previa o con factores de riesgo coronario establecidos.

Osteoporosis

Una de las complicaciones más importantes de las mujeres posmenopáusicas es la osteoporosis con sus secuelas. Esta enfermedad se denomina la *epidemia silenciosa*. Se la equipara a una "epidemia" porque debido al aumento de la expectativa de vida en la mujer, cada vez es mayor el número posible de padecerla, y es "silenciosa" porque no presenta síntomas

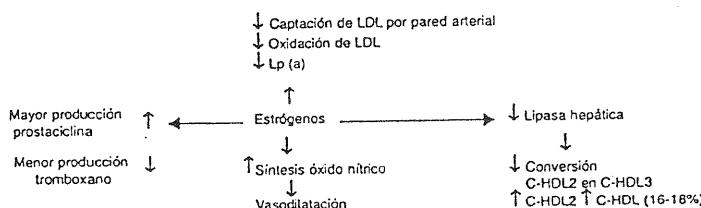


Fig. 4-10. Efecto protector de los estrógenos sobre la enfermedad cardiovascular.

hasta que aparecen las fracturas, con el consiguiente dolor e incapacidad funcional.

Christiansen manifestó que sin tratamiento una de cada dos mujeres sufrirá una fractura hacia los 70 años, y dos de cada tres mujeres padecerán una fractura de columna vertebral hacia los 80 años.

La osteoporosis constituye un gran problema socioeconómico. En los EE.UU. esta condición afecta a más de 25 millones de personas, causa más de 1,3 millones de fracturas por año, y se estima un costo sanitario que excede los 10 mil millones de dólares.

La mayor parte de la pérdida ósea en la mujer se produce durante los dos o tres primeros años después de la menopausia. Hace 50 años Albright y col. observaron que 40 de 42 pacientes con fracturas osteoporóticas eran mujeres posmenopáusicas, y apoyaron algunas evidencias para sostener la hipótesis de que la osteoporosis era el resultado de la deficiencia estrogénica.

Tres elementos son los que definen a la osteoporosis: 1) disminución de la masa ósea; 2) deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, y 3) aumento consecutivo del riesgo de fractura ante un trauma mínimo, especialmente de la columna vertebral, la muñeca y la cadera.

Historia natural de la masa ósea. La masa ósea se incrementa durante la niñez y la adolescencia alcanzando su pico máximo alrededor de los 30-40 años. Se produce posteriormente una caída lenta y progresiva del contenido mineral conforme avanza la edad (con una tasa de pérdida anual de aproximadamente un 1%).

Las mujeres tienen entre un 15 y un 20% menos de masa ósea que los varones y experimentan una importante aceleración de la pérdida de masa (2-6% por año) en los años que siguen a la menopausia. Algunas mujeres son perdedoras rápidas de masa ósea (turnover acelerado), pudiendo en un corto plazo encontrarse en situación de riesgo de fractura. Dependiendo de que el pico de masa ósea inicial sea alto, normal o bajo, las repercusiones de la pérdida ósea podrán variar (fig. 4-11).

Patogenia de la osteoporosis en la menopausia. La reducción de la densidad mineral ósea se produce por un balance mayor de resorción con respecto a la formación. Hay dos factores determinantes para

que una mujer desarrolle osteoporosis. El primero se relaciona con la masa ósea que se haya alcanzado antes de la menopausia, factor denominado *pico de masa ósea*. El segundo factor es el *porcentaje de pérdida de masa ósea* que se producirá en la menopausia.

En los años perimenopáusicos hay una reducción gradual de hueso que al llegar a la menopausia se hace exponencial, siendo mayor en los primeros años y menos pronunciada posteriormente. La mayoría de las investigaciones se inclinan a considerar la caída brusca de los estrógenos como el factor más importante para la osteopenia en la menopausia. Se ha comprobado la presencia de receptores estrogénicos en las células óseas así como la acción de los estrógenos sobre los linfocitos T, los cuales estimulan la secreción de sustancias que a su vez aumentan el crecimiento de los osteoblastos o bien inhiben la diferenciación de precursores de los osteoblastos. Esto explica que el déficit estrogénico origine por un lado el aumento en la resorción ósea, y por otro una disminución en la formación de hueso (fig. 4-12). La disminución de la progesterona también ha sido considerada como factor contribuyente, ya que la pérdida ósea está aumentada en un alto porcentaje de mujeres con ciclos anovulatorios o con fase lútea inadecuada. Por otro lado se ha demostrado que en la osteoporosis los niveles de hormona paratiroidea son normales o incluso bajos.

Factores de riesgo óseo. Diversos factores influyen sobre el desarrollo, mantenimiento y disminución de la masa ósea a lo largo de la vida. Estos factores se resumen en la tabla 4-5 y pueden clasificarse en: a) factores genéticos; b) factores alimentarios; c) actividad física, y d) factores médicos.

Factores genéticos. En todas las edades el contenido mineral óseo es mayor en varones que en las mujeres. Además hay diferencias claras entre razas respecto de la densidad ósea. Los individuos de raza negra alcanzan un pico de masa ósea más elevado que los de raza blanca, y el riesgo de fracturas vertebrales disminuye.

Los factores genéticos juegan un rol importante en la masa ósea. El 80% de la masa ósea depende de la herencia. Un estudio concluido recientemente muestra que las hijas premenopáusicas de mujeres con os-

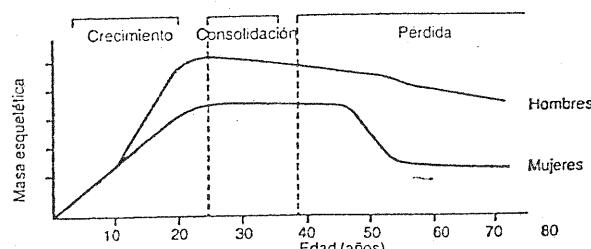


Fig. 4-11. Cambios en la masa ósea con la edad en hombres y mujeres. (Modificado de Palacios.)

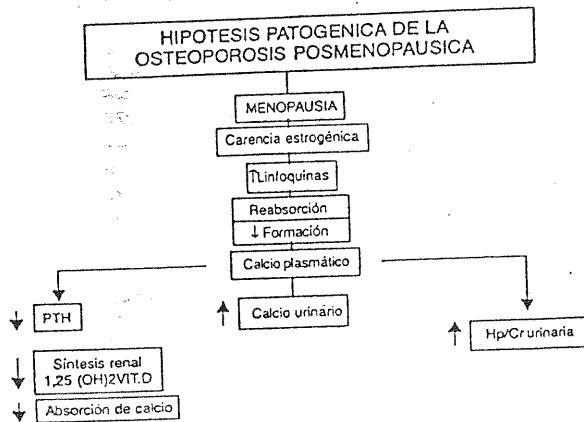


Fig. 4-12. Hipótesis patogénica de la osteoporosis posmenopausica.

teoporosis posmenopáusica presentan un contenido mineral óseo reducido, por lo que en el futuro tendrán un mayor riesgo de padecer fracturas.

Factores alimentarios. La osteoporosis es más frecuente en individuos delgados. Dicho de otra manera, la obesidad protege de la pérdida de masa ósea posmenopáusica por el aumento de la conversión en el tejido adiposo de androstenediona en estrona. Como las mujeres obesas producen mayor cantidad de estrona, se reduce el riesgo de osteoporosis. Por otra parte, aunque el sobrepeso implica una sobrecarga para el hueso, estimula sin embargo la formación ósea.

El déficit estrogénico de la menopausia produce una disminución de la absorción intestinal de calcio y un aumento de su excreción urinaria, por lo que es necesario incrementar la ingesta de calcio a 1,5 g/día para mantener el balance cálcico en la posmenopausia.

El consumo excesivo de alcohol puede provocar pérdida de masa ósea. Entre los mecanismos involucrados se encuentran: malnutrición crónica, enfermedad hepática, mala absorción intestinal, reducción de la actividad física y un efecto directo del alcohol sobre el hueso.

Numerosos estudios han demostrado que las mujeres que fuman tienen mayor riesgo de fractura de cadera, vértebras y radio. La mujer posmenopáusica fumadora presenta una disminución de hueso cortical, a diferencia de la no fumadora. Varios son los probables mecanismos involucrados: las fumadoras suelen ser más delgadas, sufren acidosis respiratoria crónica más frecuente, y por otra parte presentan una disminución de la concentración sérica de estrógenos endógenos, lo que explicaría un mayor número de menopausias precoces.

Actividad física. La inactividad física, así como la ingravidez (observada en los vuelos espaciales), producen una disminución importante de la densidad

mineral ósea y un aumento considerable de la excreción urinaria de calcio. Por el contrario, en los atletas se ha podido demostrar un aumento de la masa ósea. A pesar de esto, el estado hormonal parece más importante que el ejercicio, ya que mujeres jóvenes con amenorrea como consecuencia de un ejercicio exagerado, ven reducida su densidad mineral ósea en comparación con las atletas que menstrúan normalmente.

En mujeres posmenopáusicas, la reducción de la actividad física puede contribuir significativamente al desarrollo de la osteoporosis.

Factores médicos. La menopausia precoz, tanto quirúrgica como natural, aumenta el riesgo de osteoporosis y por lo tanto de fracturas. Disturbios severos en el ciclo menstrual, como los que ocurren en pacientes con anorexia nerviosa, están asociados con una baja masa ósea y un riesgo incrementado de fracturas.

Se ha comprobado que ciertos medicamentos favorecen el riesgo de osteoporosis por alterar el equilibrio dinámico del hueso. Los corticoides disminuyen la formación ósea e incrementan la resorción; la cantidad de pérdida ósea está relacionada con la dosis y la duración del tratamiento. Otras drogas que incrementan el riesgo de osteoporosis son los anticonvulsivantes, los antidepresivos, la heparina, la hormona tiroidea y los diuréticos no tiazídicos.

Diagnóstico. Se dispone de métodos de baja y alta complejidad para el diagnóstico de osteoporosis:

1. *Radiografía ósea simple.* Este método no permite un diagnóstico temprano de la pérdida ósea, ya que la enfermedad se detecta cuando se ha perdido más del 25% de la masa del hueso.

2. *Densitometría ósea (absorciometría dual por rayos X).* Se puede predecir el riesgo teórico de fractura de cualquier sitio midiendo la densidad mineral ósea. Habitualmente se estudian la región lumbar (L2-L4) y el cuello de fémur. Esta técnica de gran preci-

sión no se recomienda para el screening de las mujeres posmenopáusicas debido a su costo, y se debe seleccionar a aquellas con riesgo de desarrollar osteoporosis.

3. *Ultrasonido*. La medición en el calcáneo de la velocidad ultrasónica es una propuesta interesante, aún en fase experimental, para determinar la integridad ósea sin exposición iónica; además provee información cualitativa acerca de las características del hueso.

4. *Marcadores bioquímicos*. No existe un marcador bioquímico de certeza en el diagnóstico de osteoporosis; la medición de los niveles plasmáticos de osteocalcina y fosfatasa alcalina (marcadores de formación) y de los niveles urinarios de calcio, hidroxiprolina y piridinolina (marcadores de resorción ósea) se correlacionan con el turnover óseo.

Los factores que influyen en un mayor riesgo de osteoporosis se indican en la figura 4-13.

Prevención. La falta de métodos seguros y efectivos para fortalecer un esqueleto osteoporótico determina la necesidad de prevenir la pérdida de masa ósea. Existe una prevención primaria, una secundaria y otra terciaria, cuyos rasgos fundamentales se exponen en la figura 4-14.

Enfermedad de Alzheimer

Esta grave enfermedad, que produce un deterioro global y progresivo de la capacidad intelectual, ejerce un efecto devastante sobre la calidad de vida de quien la padece. La afección es de dos a tres veces más frecuente en mujeres que en hombres, presentándose entre los 45 y 65 años.

Hasta el momento, algunos estudios clínicos sugieren que la estrogenoterapia induciría una mejoría clara en las pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada. Los posibles mecanismos involucrados serían: aumento de la síntesis de neurotransmisores centrales; efecto trófico directo sobre las neuronas e incremento en el flujo sanguíneo cerebral. Sin embargo, se requieren nuevos estudios prospectivos, aleatorios y controlados, para confirmar estos hallazgos.

Hormonoterapia en el climaterio

Indicaciones

La hormonoterapia en el climaterio está indicada para: 1) aliviar la sintomatología y 2) prevenir los efectos a mediano y largo plazo de la deficiencia estrogénica: atrofia urogenital y cutánea, osteoporosis, enfermedad cardiovascular y enfermedad de Alzheimer, esta última todavía en etapa de evaluación de su eficacia.

Contraindicaciones

Las *contraindicaciones absolutas* incluyen: 1) cáncer sospechado o conocido de mama o de útero, o tumor estrogenodependiente; 2) enfermedad tromboembólica activa; 3) enfermedad hepática activa; 4) insuficiencia hepática crónica grave; 5) hemorragia genital anormal de causa desconocida; 6) porfiria; 7) melanoma.

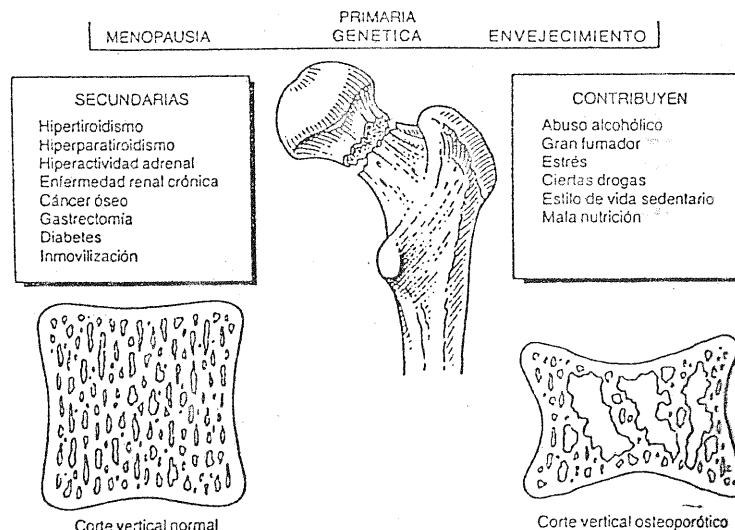


Fig. 4-13. Causas de osteoporosis.

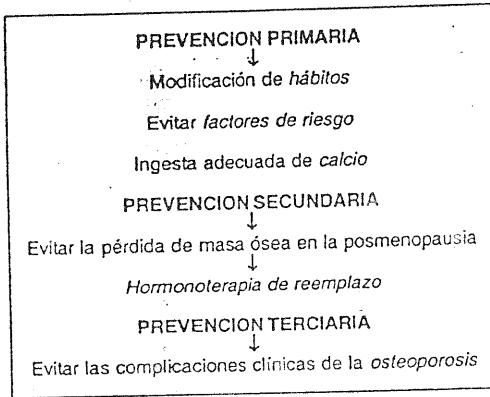


Fig. 4-14. Prevención de la osteoporosis.

Las *contraindicaciones relativas* dependerán de la decisión del médico, quien evaluará si en estas condiciones es conveniente o no que la paciente reciba un tratamiento de sustitución estrogénica. Son las siguientes: 1) miomatosis uterina; 2) hiperlipidemia; 3) diabetes mellitus; 4) importante terreno varicoso; 5) hipertensión arterial severa; 6) migraña; 7) litiasis biliar; 8) hiperplasia endometrial previa; 9) otoesclerosis.

Riesgo oncológico en el climaterio

Metrorrágia de la posmenopausia. Existe un adagio que dice que cualquier metrorrágia de la menopausia es un *cáncer de endometrio* hasta que se demuestre lo contrario. Ante una metrorrágia de la posmenopausia se debe solicitar una ecografía transvaginal con especial indicación de evaluar la línea endometrial (que no debe superar los 5 mm de espesor para considerarse dentro de la normalidad).

Además se debe efectuar una citología y biopsia de endometrio ambulatoria (por ejemplo, con una

Tabla 4-5. Factores de riesgo óseo

- Raza blanca.
- Menopausia precoz.
- Baja talla.
- Delgadez.
- Antecedentes familiares de fracturas osteoporóticas.
- Baja ingesta de calcio o defectos de absorción intestinal.
- Inmovilización prolongada.
- Administración prolongada de:
 - Corticoides.
 - Anticonvulsivantes.
 - Hormona tiroidea.
 - Heparina.
- Enfermedades previas que afectan al esqueleto.
- Exceso de tabaco, alcohol, café.

pipelle de Cornier), y en caso de duda un raspado biópsico fraccionado bajo anestesia general, y eventualmente una histeroscopia.

Muchas veces la metrorrágia de la posmenopausia es subsecuente a una atrofia endometrial, pero no debe subestimarse la patología oncológica endocavitaria.

Cáncer de endometrio. La administración comitante de *progestágenos* en la terapéutica hormonal estrogénica de reemplazo, utilizada en la menopausia, se ha hecho de rutina como consecuencia de estudios epidemiológicos retrospectivos desde mediados de la década del 70, que indicaban que el riesgo de desarrollar un *carcinooma de endometrio* por el uso de estrógenos solos había aumentado de 1,7 a 20 (fig. 4-15).

Diferentes investigadores hicieron hincapié en que lo que previene las *hiperplasias atípicas endometriales* y el desarrollo de un *cáncer de endometrio*, es la duración de la terapéutica con progestágenos y no la potencia de los mismos. La utilización continua durante 10 a 14 días de un progestágeno ha sido capaz de revertir los cambios hiperplásicos del endometrio producidos por la estrogenoterapia.

Se demostró que la progesterona reduce el número de los receptores estrogénicos y que esta propiedad sería la base de su acción protectora sobre el hiperestrogenismo; pero además, los progestágenos contrarrestan la acción del estradiol, al estimular la actividad de la estradiol-17 β -ol-dehidrogenasa, que convierte el estradiol en estrona.

No todas las mujeres menopáusicas necesitan terapia estrogénica de reemplazo, ya que algunas producen suficiente cantidad de *estrógenos endógenos* como para preservarlas de tener síntomas y los cambios metabólicos subsecuentes.

Dentro del grupo de mujeres asintomáticas, debido a que están produciendo suficiente cantidad de estrógenos endógenos, pueden estar aquellas con riesgo incrementado de padecer un carcinoma endometrial. Esto ha sido evidenciado por los estudios de Gambrell, quien señaló que la segunda gran incidencia de cáncer de endometrio se encuentra en *mujeres no tratadas*. Estas mujeres necesitan ser identificadas y recibir progestágenos para prevenir el carcinoma endometrial.

Existen diferentes tests para la identificación de menopáusicas con alto riesgo endometrial. Entre éstos podemos mencionar: la colpcitolología, la biopsia endometrial y la determinación de gonadotrofinas y estrógenos séricos y urinarios. Sin embargo, el *Progesteragen Challenge Test* (test de desafío de la progesterona) es el más confiable para determinar si los estrógenos, ya sean endógenos o exógenos, son suficientes para proliferar el endometrio.

Según Gambrell, a *todas las mujeres menopáusicas con útero intacto* se les debería hacer un test de desafío de la progesterona para ver si se produce un

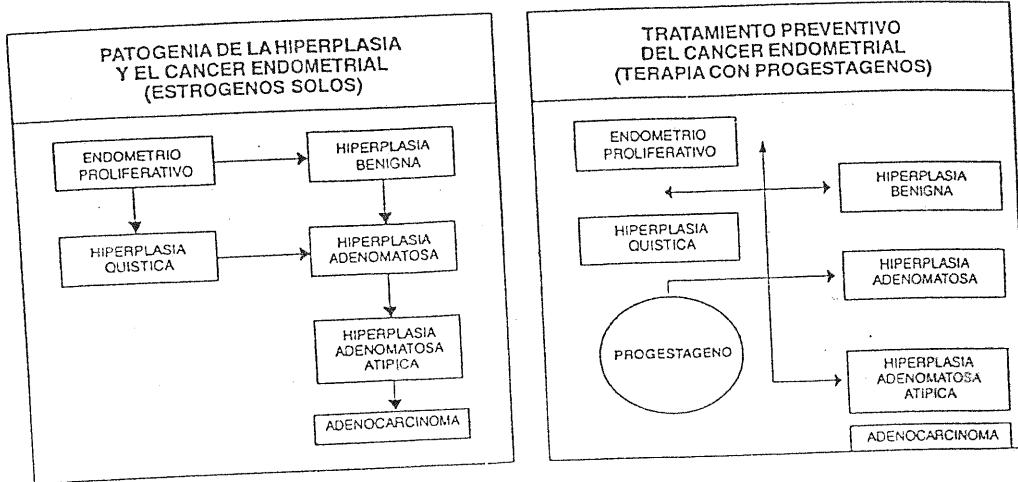


Fig. 4-15. Representación esquemática del efecto estrogénico sobre el endometrio y su reversión con progestágenos.
(Modificado de Gambrell J.)

sangrado como consecuencia del estímulo estrogénico del endometrio.

Cáncer de mama. En relación con el cáncer de mama, de acuerdo con la mayoría de los trabajos de la bibliografía, no habría un incremento en el riesgo global de padecerlo en las pacientes que reciben terapia hormonal sustitutiva. Otros estudios informan aumento del riesgo con el uso prolongado; sin embargo, no hay trabajos suficientemente largos que permitan concluir si existe o no un riesgo mayor de cáncer mamario en mujeres con hormonoterapia; también se desconoce hasta el momento el riesgo de recurrencia del carcinoma mamario con terapia estrogénica.

Continúa siendo motivo de controversia el rol de la terapia hormonal en el desarrollo del cáncer de mama. Diferentes estudios sugieren una relación entre dosis y duración de la terapia y el desarrollo del cáncer de mama. El metaanálisis de Steinberg encuentra una asociación entre esta neoplasia y una duración mayor de 15 años de la terapia sustitutiva estrogénica. Por otro lado, el metaanálisis de Page y Dupont sugiere un incremento del riesgo cuando las pacientes reciben 1,25 mg de estrógenos conjugados equinos, pero no cuando la dosis es de 0,625 mg, que es la habitualmente utilizada.

Por otra parte, aún no hay acuerdo acerca del efecto preventivo de los progestágenos a nivel de la mama.

Cáncer de colon. La presencia de receptores hormonales, la inhibición de células tumorales in vitro y la reducción de la síntesis de ácidos biliares cocarcinogénicos o promotores por acción de los estrógenos, son datos a favor del posible efecto beneficioso a ese nivel.

Cáncer de cuello uterino y ovárico. No se ha encontrado incremento del riesgo de recurrencia del

carcinoma de cuello uterino ni ovárico con la terapia hormonal sustitutiva.

Selección de hormonas

Es preferible la utilización de estrógenos naturales, a bajas dosis, asociados a la progesterona natural o a progestágenos derivados de la 17-hidroxiprogesterona.

Estrógenos

El tipo de estrógeno y la vía de administración determinan efectos beneficiosos y negativos.

El estrógeno administrado por vía oral ejerce un efecto "bolo" sobre el hígado, que da lugar a niveles aumentados de estrona con independencia del tipo de estrógeno utilizado. El uso de grandes dosis de un estrógeno potente como el etinilestradiol (estrógeno sintético) puede dar lugar a una alteración en los factores de coagulación. Este efecto tóxico debido al primer paso hepático no se ha observado cuando se administra el estrógeno en forma parenteral.

Los diferentes tipos de estrógenos orales difieren también en la potencia con la cual inducen aumentos en las globulinas hepáticas. Los estrógenos naturales, incluyendo el estradiol y la estrona (o sulfato de estrona), y los estrógenos conjugados equinos (equilina y equilenina), tienen efectos menos marcados que los estrógenos sintéticos. Esta es la razón por la cual se privilegia el uso de los estrógenos naturales en el tratamiento de la menopausia.

Un efecto beneficioso del primer pasaje hepático de los estrógenos es el aumento que producen en el HDL-colesterol. Sin embargo, contrario a la creen-

cia común, este efecto no es específico de la vía oral. La administración parenteral de los estrógenos, en dosis y tiempo suficientes, se asocia a un perfil lipoproteico favorable.

Dosisificación. Pueden administrarse por vía oral, parenteral o vaginal.

Vía oral:

- 17 β -Estradiol micronizado: 2 mg/día.
- Valerianato de Estradiol: 2 mg/día.
- Estrógenos conjugados equinos: 0,625 mg/día.
- Estriol: 1.000 mg/día.

Vía parenteral:

- Estradiol transdérmico: 0,05 mg/día (parches).
- Estradiol percutáneo: 1,5-3 mg/día (gel).

Vía vaginal:

- Estriol.
- Estrona.
- Estrógenos conjugados equinos.

Efectos colaterales. Náuseas, cefalea, mastalgia, edemas, hemorragia irregular.

Progesterígenos

Dosisificación. Se los administra por vía oral:

- Progesterona micronizada: 200 mg/día.
- Acetato de medroxiprogesterona: 5-10 mg/día.
- Acetato de noretisterona: 1 mg/día.
- Norgestrel: 0,075 mg/día.
- Acetato de ciproterona: 1 mg/día.
- Promegestone: 0,25 a 0,50 mg/día.

Efectos colaterales. El efecto colateral más frecuente que presenta la terapia hormonal sustitutiva por la adición cíclica de progestágenos es la pequeña metrorragia.

Otros efectos adversos incluyen: alteraciones del metabolismo lipídico (sobre todo con derivados de los 19-noresteroides) e hidrocarbonado, síndrome premenstrual, somnolencia, depresión, ansiedad, nerviosismo, cefaleas, distensión abdominal, tensión mamaria.

Tibolona

Otro fármaco utilizado por vía oral es la tibolona. Este esteroide sintético, derivado del noretinodrel, se comporta como estrógeno, progestágeno y andrógeno débil. Se administra en dosis de 2,5 mg/día, en forma continua.

La tibolona no causa estimulación del endometrio, por lo que no requiere el agregado de un progestágeno. Esta ventaja mejora el cumplimiento de la hormonoterapia debido a que no provoca sangrados por disrupción. Es recomendable para mujeres posmenopáusicas con 2 o más años de amenorrea.

Este esteroide mejora la sintomatología del clima terio y previene el riesgo de osteoporosis. No se han observado efectos cardiovasculares adversos con el uso de la tibolona.

Esquemas terapéuticos

Existen diferentes esquemas de administración de estrógenos y/o progestágenos. Cada uno de ellos se adaptará a las necesidades de la paciente "como un traje a medida" (fig. 4-16). Estos esquemas se resumen en la figura 4-17 y son los siguientes:

- Estrógenos solos (pacientes hysterectomizadas) continuos.
- Estrógenos cílicos (21-25 días) y progestágenos cílicos (10-14 días).
 - Estrógenos continuos y progestágenos cílicos.
 - Estrógenos continuos y progestágenos estacionales (4 veces por año).
 - Estrógenos continuos y progestágenos continuos.
- Tibolona.

A estos tratamientos hormonales es conveniente agregarles por 10 días de cada ciclo dosis de piridoxina (vitamina B₆) por las alteraciones que podrían producirse en el metabolismo del triptófano.

Sangrado uterino anormal durante la hormonoterapia

Se habla de sangrado uterino anormal en las siguientes eventualidades:

- 1) En los esquemas cílicos: al sangrado que se produce fuera del intervalo sin medicación.
- 2) En esquemas continuos secuenciales: al sangrado que se produce luego de la semana que sucede a la supresión del progestágeno.
- 3) En los esquemas continuos simultáneos: a todo sangrado que se produce luego de los 6 meses de iniciada la terapia hormonal de reemplazo.

La aparición de un sangrado uterino anormal durante la hormonoterapia plantea la necesidad de modificar hormonas, dosis o esquemas. Cuando a pesar de estos cambios persiste el sangrado anormal, debe descartarse patología orgánica endocavitaria.

Tratamiento alternativo del síndrome climatérico

Hay cuatro circunstancias específicas en las cuales deben indicarse fármacos no hormonales para la terapéutica de los síntomas menopáusicos:

- La paciente en la cual la hormonoterapia está contraindicada.
- La paciente que no responde a la hormonoterapia.
- La paciente que requiere alivio de los síntomas pero no desea terapia hormonal.
- La paciente que no puede tolerar los esteroides sexuales por los efectos colaterales que le producen.

Clonidina. Es un derivado de la imidazolina, introducido en dosis bajas como droga antimigránea y en una dosis mayor como antihipertensivo. Ha sido efectiva para reducir los sofocos actuando como agonista alfaadrenérgico. La reducción de los sofocos sería mediada por la actividad noradrenérgica cen-

tral con la consiguiente caída de la noradrenalina. La mejoría de los sofocos es mayor en mujeres pre y perimenopáusicas; en la posmenopausia se observa una respuesta favorable en aproximadamente el 35% de los casos.

Veraliprida. Es una benzamida sustituida, que reduce los sofocos por su actividad antidopaminérgica

en el SNC. El principal efecto adverso es la galactorrea (hiperprolactinemia).

Tratamientos no farmacológicos. Se describe la utilización de dietas ricas en soja, ya que en las mismas se encontraron sustancias con actividad estrogénica (fitoestrógenos) que podrían ser efectivas en el alivio de la sintomatología vasomotora. El fitoestrógeno más estudiado es una isoflavona denominada *genistein*, que *in vitro* tiene actividad estrogénica débil; también se ha observado que este compuesto inhibe la tiroaminaquinasa e interviene en el control de la mutagénesis, la regulación del ciclo celular, la inhibición de la angiogénesis y la diferenciación de líneas celulares carcinogénas. Estos importantes mecanismos en la prevención del cáncer aún están en fase de experimentación.

Se han observado menor cantidad de síntomas clínicos en mujeres posmenopáusicas de países orientales, donde la dieta es rica en este tipo de sustancias.

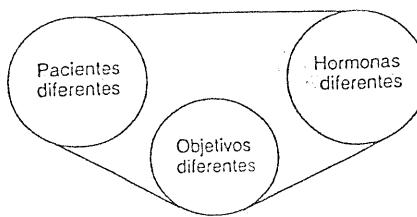


Fig. 4-16. Individualización terapéutica.

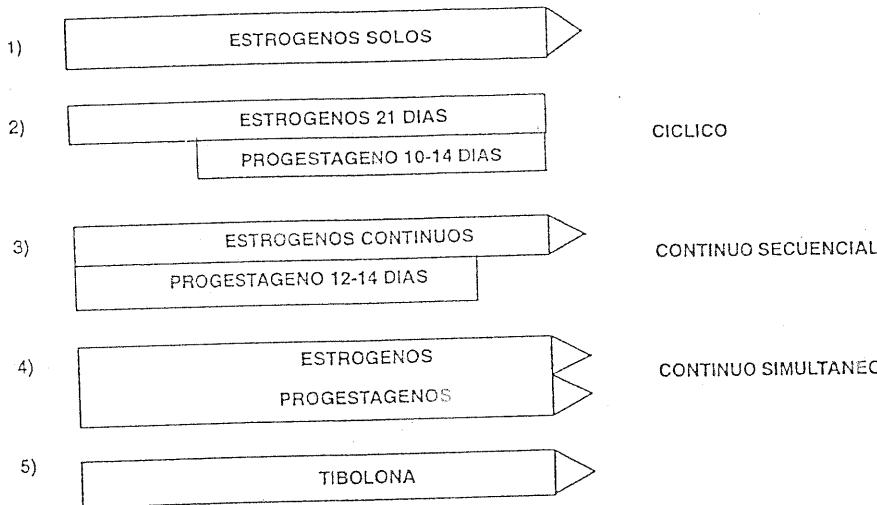


Fig. 4-17. Esquemas terapéuticos.

5

Semiología ginecológica: métodos auxiliares de diagnóstico

Un antiguo aforismo dice que quien bien diagnostica, bien cura. Por otra parte es sabido que muchas veces los diagnósticos equivocados se deben a exámenes incompletos o mal realizados, que ocasionan el consiguiente perjuicio a los pacientes, ya sea porque se posterga una curación que podría haberse logrado con rapidez o, lo que es mucho más lamentable aún, porque se compromete la vida, a menudo de manera irreparable, al no haber tratado oportunamente procesos malignos. Los errores se deben a veces a dificultades reales que entorpecen el esclarecimiento del mal, los cuales son disculpables, no así cuando derivan de la negligencia o incompetencia del médico actuante.

La aplicación del plan metódico que enseña la semiología permite casi siempre, en la mujer con algún padecimiento ginecológico, llegar a un diagnóstico exacto. Estudiaremos primeramente los procedimientos usados en el examen de rutina y luego los métodos complementarios de examen y diagnóstico.

ANAMNESIS

El interrogatorio se hace con el mismo criterio que el empleado en la anamnesis clínica, particularizándose en lo concerniente a la especialidad; dentro de lo posible deberá adaptarse al temperamento y la cultura de la enferma.

La primera entrevista es de suma importancia puesto que el médico, según su manera de proceder, ganará o no la confianza de la paciente.

De la conversación que deriva del interrogatorio se recogerá la mayor información posible, tanto de lo físico como de la esfera psíquica, lo que permitirá tener una idea más precisa del carácter de la dolencia y de la reacción de la paciente con respecto a ésta.

A las mujeres bien dispuestas se las invitará a que expongan libremente, sin interferencias, el motivo de la consulta. Esto permitirá conocer su personalidad, y a la vez, recoger datos que de otra manera podrían ser ignorados. En cambio, si la paciente es tímida, se comenzará tomándole las referencias de sus antecedentes personales y familiares, estimulándola luego para que se explaye acerca de su problema. El médico, aparte de sus conocimientos y de su experiencia, debe ser muy cauto con las preguntas,

de manera especial con las de carácter íntimo. Al registrar en la ficha correspondiente los datos recogidos, se consignará el nombre y el apellido, el domicilio, la edad (de particular importancia en ginecología), el lugar de nacimiento, y según las circunstancias, la raza a la que pertenece. Es aconsejable no interrogar sobre el estado civil; éste surgirá casi siempre espontáneamente en el curso del interrogatorio. A veces es útil emplear los mismos términos expresados por la paciente, pues una mala interpretación de ellos puede conducir a impresiones erróneas. Se estará alerta ante la sospecha de un posible ocultamiento parcial o total de la verdad, ya sea por pudor, por temor o por segundas intenciones. Cuando la sintomatología es frondosa, se establecerá una jerarquía de valores determinados más por el examen que por la impresión de la paciente.

Después de una anamnesis cuidadosa, en gran número de casos el médico experto ya ha hecho el diagnóstico presuntivo, que corroborará con el examen correspondiente.

Enfermedad actual

Los motivos de la consulta ginecológica se refieren generalmente a un número reducido de síntomas, pero cuyas causas pueden ser múltiples. Los más importantes son los trastornos menstruales o las pérdidas sanguíneas anormales (*metrorragias*), el flujo genital y los dolores pélvianos. A estos síntomas se suman otros, también importantes pero menos frecuentes, como: síntomas mamarios, prurito o ardor vulvar; sensación de peso o de "algo" extraño en la vulva, síntomas urinarios y aumento del volumen abdominal. Estas manifestaciones pueden presentarse aisladas o asociadas entre sí. Además de los citados son también motivo de consulta los problemas concernientes a la fertilidad y los trastornos sexuales, pero estos últimos difícilmente se encaran en la primera entrevista, sino en visitas posteriores.

En los capítulos respectivos se estudiarán en detalle estos síntomas.

Antecedentes familiares

No sólo se averiguarán las enfermedades que los padres, hermanos o familiares próximos han sufrido

y que pudieron influir directa o indirectamente sobre la paciente (enfermedades infecciosas, metabólicas, neoplásicas, etc.), sino también el ambiente socioeconómico donde transcurrieron, sobre todo, la niñez y la adolescencia. Es de suma importancia conocer asimismo si las relaciones afectivas, de manera especial las conyugales, están perturbadas o no, puesto que numerosas manifestaciones patológicas son de carácter psicosomático.

Antecedentes personales

Al respecto se tomará nota de las afecciones sufridas; preferentemente las localizadas en el abdomen inferior; su naturaleza, el tratamiento efectuado y sus resultados; si fue sometida a alguna intervención quirúrgica, el tipo de intervención practicada, el tiempo que pasó desde entonces y las características del posoperatorio (a veces conviene saber en qué establecimiento fue operada y el nombre del médico).

Respecto de los antecedentes obstétricos, se averiguará el número de embarazos, si los partos fueron normales o distóxicos, si se efectuaron intervenciones obstétricas (fórceps, cesáreas, etc.) y el curso de los puerperios. Si hubo abortos, se especificará si fueron espontáneos o provocados y sus posibles consecuencias, y se consignará la fecha del último parto o aborto.

En la práctica corriente ginecológica los *datos más importantes que se han de averiguar* son los que a continuación se mencionan:

Menstruación. Se registrará con exactitud a qué edad se produjo la menarca y las características de las primeras reglas, así como las de los últimos tiempos. El ritmo menstrual se expresa por medio de un quebrado, en cuyo numerador se anota la duración y en el denominador, el lapso que transcurre entre dos menstruaciones (el ciclo comienza el primer día menstrual); por ejemplo: 3/28 indica que la regla dura 3 días y aparece cada 28. Es de utilidad su registro (incluyendo las hemorragias anormales) mediante el *esquema de Kaltenbach*, que permite apreciar en un instante ese historial (fig. 5-1). Consiste en un paralelogramo dividido en columnas, cada una de las cuales representa un período de 7 días; a su vez, cada cuatro columnas una línea más gruesa marca un lap-

so de 28 días y dos líneas horizontales subdividen al cuadro en tres segmentos iguales. En las columnas se marca con color rojo (o simplemente con tinta) la duración de las menstruaciones con sus respectivos intervalos, mientras que la altura de los trazos indica la cantidad de la pérdida sanguínea (escasa hasta la primera línea horizontal, normal hasta la segunda y abundante hasta el tope de la columna).

Por otra parte, se tomará nota de la formación de coágulos en la sangre menstrual.

Cuando la pérdida de sangre ocurre fuera de lo previsto, se anotará la fecha de iniciación, su cantidad, duración, frecuencia de las hemorragias y su espontaneidad o relación con factores desencadenantes: esfuerzos, tos, defecación, coito, etcétera.

Se debe registrar *siempre la fecha de la última menstruación*.

Dolores. Se hará constar su localización y características:

a) *Abdominopelvianos*. Asociados a la menstruación, es uno de los síntomas más comunes. Se considerará la forma de comienzo, su tipo (intenso, discreto, agudo, lancinante o difuso, constante o intermitente, etc.), duración, propagación, relación con la defecación, micción, ejercicios, posturas, coito, fecha ovulatoria, etcétera.

b) *Lumbalgia*. Factores que la intensifican, propagación, historia ortopédica o de traumatismos, artritis.

c) *Cefalalgias*. Su relación con el ciclo menstrual. Dolores retrooculares con irradiación a la nuca o al cuello.

Flujo. Es un síntoma harto frecuente, que presenta características diversas en cuanto a color, olor, aspecto, recrudecimiento premenstrual o posmenstrual, acompañamiento de prurito o ardor vulvar, etcétera.

Síntomas urinarios. Suelen asociarse a procesos ginecológicos en forma de disuria, polaquiuria, hematuria, incontinencia urinaria, etc. Este último síntoma es común en las mujeres añosas. Debe averiarse, ya que muchas veces es omitido por considerarlo las pacientes como simple molestia.

Síntomas gastrointestinales. Acompañan con suma frecuencia los primeros meses de la gravidez en forma de náuseas, vómitos y estreñimiento. Es común la presencia de hemorroides con sus conse-

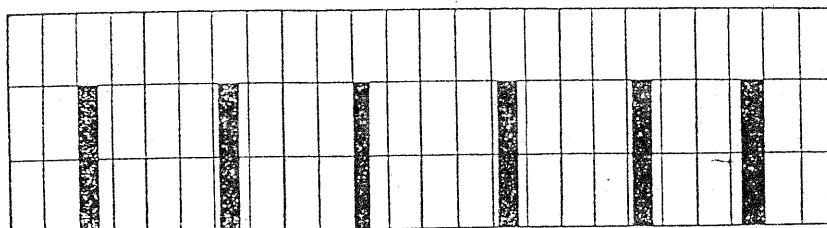


Fig. 5-1. Esquema de Kaltenbach. Mujer normal, menstruando cada 28 días.

cuencias de proctorrágias, defecación dolorosa, etcétera.

Estado general. Ciertas ginecopatías provocan el deterioro del estado general, que se manifiesta por pérdida de peso, fatigabilidad, debilidad, fiebre, etcétera.

Otros síntomas. Las alteraciones del sistema neurovegetativo se presentan, como ya hemos dicho, en las dos épocas críticas de la mujer, en la adolescencia y de manera particular en el climaterio.

EXAMEN CLINICO GENERAL

Una vez finalizado el interrogatorio, debe hacerse el examen clínico general siguiendo los métodos semiológicos habituales y profundizándolos de acuerdo con las circunstancias. Comprende el hábito corporal o tipo constitucional y, en forma particular, las mamas y el abdomen; luego se efectuará el examen ginecológico. *Este orden puede invertirse según las características del padecimiento.*

1) **Hábito corporal.** Las influencias ambientales sobre el genotipo, actuando desde el huevo hasta la adolescencia, hacen que el individuo desarrolle características propias que determinan en parte su fisiología y sus predisposiciones patológicas.

Son numerosas las clasificaciones de los hábitos corporales, pero difícilmente se los reconoce con todos los atributos que lo definen; por el contrario, lo común es que se presenten entreverados con los de otros hábitos en forma de tipos intermedios. Teniendo en cuenta sus características más destacadas, será suficiente desde el punto de vista práctico ubicar a las enfermas en los tipos siguientes: normotípico, pícnico, asténico, hipoplásico e intersexual, algunas de cuyas particularidades enumeraremos.

a) **Normotípico.** Conjunción psicofísica armónica, equilibrio anatomofuncional. No es común su observación.

b) **Pícnico o brevilíneo.** Poca estatura, tórax amplio, costillas en posición horizontal, cuello corto, buen desarrollo pélvano, miembros inferiores cortos, fuerte musculatura. Mamas grandes. Tendencia a la obesidad, genitales normales, libido normal. Pre-disposición a las neoplasias.

c) **Asténico o longilíneo.** Debilidad anatomicofuncional por hipotonía de los tejidos, talla variable, forma alargada del cuerpo, escaso peso, tórax aplano y estrecho, costillas dispuestas oblicuamente, clavículas y escápulas salientes, cifosis, musculatura poco desarrollada, tejido adiposo escaso. Visceroptosis, tendencia al prolapsus genital y retroflexión uterina, abdomen abultado en la mitad inferior. Hipotonía del sistema venoso, varicocele pélvano, hemorroides. Son mujeres nerviosas, con sistema neurovegetativo inestable y con tendencia a la depresión. Hipotensión arterial. Propensión al flujo, prurito vulvar y anal. Hipermenorreicas. Libido escasa.

d) **Hipoplásico.** Se caracteriza por la detención del desarrollo (infantilismo) de todo el organismo (universal) o sólo de algún sistema u órgano (local). La hipoplasia genital puede coincidir con el desarrollo normal del resto del organismo, y aun dentro de la esfera genital, localizarse en un segmento de este aparato. Por tal motivo, las anomalías serán diferentes según el caso. En la forma más común del infantilismo genital, el monte de Venus se muestra aplano, con escaso vello acumulado en la línea media. Vulva poco desarrollada, entreabierta, y clitoris pequeño. Perineo deprimido (en escudilla). Vagina corta, estrecha, poco elástica. Utero pequeño, infantil, con cuello largo y cónico, y orificio externo puntiforme. Trompas largas, finas. Ovarios pequeños. Parametros poco elásticos. En estas mujeres es frecuente la menarca tardía, y las menstruaciones suelen ser abundantes y dolorosas (dismenorrea dolorosa). Intelectualmente son vivaces y tienen escasa apetencia sexual.

e) **Viriloide o intersexual.** Presentan las formas femeninas atenuadas y rasgos androides. Talla alta, esqueleto de tipo masculino, hombres anchos, pelvis estrecha, musculatura fuerte, panículo adiposo escaso, pobre desarrollo mamario, androtricosis. Aparato genital hipoplásico, menarca tardía; a veces trastornos menstruales (oligohipomenorrea), dismenorrea dolorosa, dispareunia, frigidez, y a menudo esterilidad. Son mujeres enérgicas e inteligentes. Hiperexcitabilidad neurovegetativa.

Además del hábito corporal, particularmente en pacientes con afecciones endocrinas se consignarán datos sobre peso, talla, envergadura y las características de posibles malformaciones.

2) Examen de las mamas. *No se omitirá nunca*, pues así se podrán detectar formas incipientes de graves procesos, que en la actualidad se observan con alarmante frecuencia (véase capítulo 35).

3) Examen del abdomen. Cuando los procesos que afectan los genitales internos rebasan los límites pélvianos, la exploración abdominal permite reconocer su presencia. Lo mismo sucede con los seudotumores (embarazo, fecalomma, retención vesical de orina), capaces de causar serios errores de diagnóstico.

El examen del abdomen comprende: inspección, palpación, percusión y, en algún caso, auscultación.

Por la *inspección* se estudian la forma y el volumen del abdomen, lesiones tegumentarias, transmisión de latidos, movilidad respiratoria, disposición del tejido adiposo y distribución pilosa, aspecto y situación del ombligo.

La *palpación* es la que proporciona los datos más importantes. Comenzará siendo superficial para luego profundizarla, y si hay dolor, se iniciará por el lugar menos sensible. Permitirá apreciar la resistencia a la presión de la pared abdominal, contracturas, sensibilidad, existencia de eventraciones o de her-

nias en los puntos débiles (omblogo, línea blanca, conductos inguinales, cicatrices quirúrgicas).

La palpación de un tumor abdominal exige un minucioso estudio semiológico para determinar su localización, volumen, superficie, consistencia, sensibilidad, movilidad en sentido lateral y vertical y presencia de ascitis (onda ascítica, signo del témpano).

Es importante establecer si un tumor es exclusivamente abdominal, lo que se comprueba al reconocerse todo su contorno, con su polo inferior libre, o si es abdominopelviano, caso en el cual el extremo inferior se pierde en la pelvis y su movilización es difícil, lo que habla a favor de un tumor de origen genital.

La percusión se emplea para diferenciar un tumor genital de la ascitis libre. En los tumores genitales la matidez es central y los flancos son sonoros, aun con los cambios de posición; en la ascitis libre sucede todo lo contrario, o sea, matidez en los flancos, que se incrementa en uno de ellos cuando la paciente se coloca en el decúbito lateral correspondiente. Cuando la ascitis es abundante puede enmascarar un tumor abdominal; en tal caso se procederá a evacuarla mediante la punción del abdomen.

La auscultación se usa sólo por excepción en caso de duda entre un embarazo y un tumor abdominal.

EXAMEN GINECOLOGICO

El examen ginecológico se debe practicar en una mesa especialmente adaptada para ello.

Habitualmente se coloca a la paciente en decúbito supino con las nalgas apoyadas en el borde de la mesa, los muslos medio flexionados sobre el abdomen y las piernas descansando sobre pierneras o con los talones apoyados en piezas en forma de estribos que se desplazan según convenga (fig. 5-2).

Esta posición, llamada ginecológica, es la de elección, pero en ciertos casos es conveniente recurrir a otras, como la genupectoral (posición de plegaria mahometana), que por la disminución de la presión intraabdominal permite la distensión de la vagina; está indicada para practicar el examen de la parte superior de este órgano (fistula urogenital), para el estudio de la región anal o para la práctica de la culoscopia.

En caso de tumores ováricos a veces es útil colocar a la paciente en posición de Trendelenburg, o sea, en un plano inclinado con la pelvis hacia arriba.

La posición de Sims es muy poco usada en nuestro medio. Consiste en disponer a la enferma en decúbito lateral izquierdo con los muslos y piernas ligeramente flexionados.

En pacientes con lesiones coxofemorales o aquejadas por traumatismos pélvicos, la clásica posición ginecológica no es factible. En tal caso, si se puede flexionar un muslo, la posición lateral permite la exploración genital.

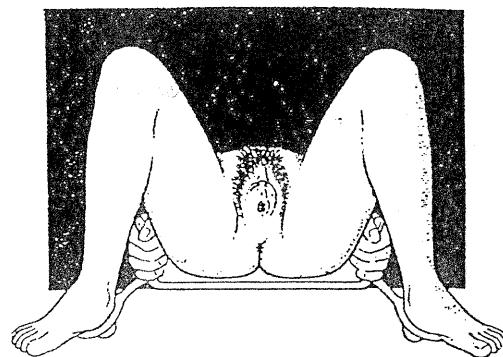


Fig. 5-2. Posición ginecológica.

El examen ginecológico debe comenzar con la inspección prolífa de los genitales externos.

La vulva se presenta como una hendidura sagital circunscrita por los labios mayores, adosados entre sí en la mujer nulípara y con frecuencia entreabiertos en la multipara (a causa de la relajación perineal o desgarros) y en la hipoplasia genital.

Se verificará la forma y el tamaño de los labios mayores (edemas, hematomas, etc.), sus tegumentos (foliculitis, lesiones de rascado) y la presencia de lesiones tumorales.

Entreabriendo la hendidura vulvar con los dedos pulgar e índice (fig. 5-3) se comprobará la conformación de las ninfas y el tamaño del clítoris (agrandado en caso de virilización, pequeño en la hipoplasia). Se inspeccionará el vestíbulo y el meato urinario y se explorará la uretra mediante la palpación introduciendo el dedo índice en la vagina con el pulpejo hacia arriba (fig. 5-4); con una suave presión se la percibirá como un cordón delgado y elástico. En alguna oportunidad esta manio-

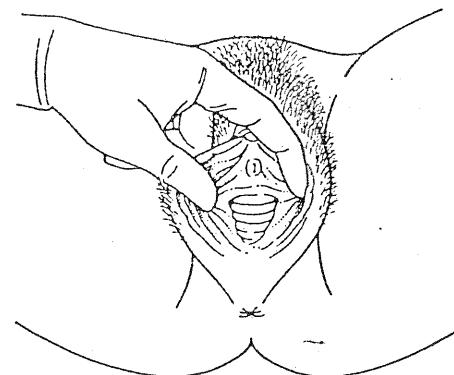


Fig. 5-3. Inspección de la vulva. Separación de los labios vulvares.



Fig. 5-4. Expressión de la uretra.

bra permitirá obtener secreciones que, vertidas por el meato, se aprovecharán para su análisis.

A través del introito, espontáneamente o después de solicitar a la enferma un esfuerzo, se verá, en caso de prolapo, la procidencia de parte de los genitales internos.

La glándula de Bartholin se explora comprimiéndola entre dos dedos, el índice en la vagina y el pulgar por fuera.

En el perineo se estudian su forma, extensión, integridad (en los desgarros completos la cuña perineal prácticamente ha desaparecido, lo que hace que se pongan en contacto las mucosas vaginal y anorrectal) y su continencia (descenso de la pared vaginal posterior durante el esfuerzo).

En la región anal es frecuente observar hemorroides y eventualmente fisuras.

Examen de los órganos genitales internos

En la práctica ordinaria se recurre al tacto vaginal, la palpación combinada abdominovaginal, la exploración rectal (cuando las circunstancias lo exigen) y el examen instrumental.

Tacto vaginal. Las manos del médico estarán calzadas con guantes de goma perfectamente adaptados a ellas. Actualmente se utilizan guantes descartables.

El tacto puede hacerse empleando uno o dos dedos. El *unidigital* se efectúa con el dedo índice en caso de vaginas estrechas (hipoplasia, neoplasias, mujeres ancianas), en las vírgenes con himen complaciente o en pacientes muy nerviosas y poco predispostas al examen. Habitualmente se efectúa el *bidigital* con los dedos índice y medio extendidos y adosados (fig. 5-5).

Los dedos de la mano con la cual se efectuará el

tacto deben lubricarse para facilitar su introducción en la vagina, mientras que con el índice y el pulgar de la otra mano se separan los labios vulvares exponiendo ampliamente el introito. Es conveniente introducir primero el dedo medio apoyándolo sobre la horquilla y presionar en dirección al sacro para vencer la resistencia de los músculos perineales; luego se hará penetrar el índice ligeramente lateralizado para proseguir recorriendo la vagina en toda su extensión, a fin de apreciar su longitud, amplitud, elasticidad, temperatura o presencia de estrechamientos (casi siempre cicatrizales, secuelas de traumatismos obstétricos o intervenciones quirúrgicas), así como cualquier otra manifestación de carácter patológico.

En primer lugar se debe reconocer el cuello uterino (hocico de tenca) y comprobar sus características, forma, tamaño, consistencia (clásicamente comparada con la del lóbulo nasal), posición y orientación; su orificio externo, cerrado o entreabierto, desgarros, etc. El eje del cuello está orientado en dirección al cóccix y el orificio externo aplicado contra la pared vaginal posterior; cuando se halla dirigido hacia la pared anterior de la vagina, traduce una retroversión uterina. El cuello, movilizado por los dedos, debe desplazarse fácilmente sin provocar dolor.

Los fondos de saco vaginales deben ser amplios, elásticos y depresibles. Los laterales permiten explorar los parametros; el anterior, el trigono vesical, y el posterior, el Douglas. En cualquiera de ellos se podrá reconocer el polo inferior de un tumor pelviano.

Mediante el tacto vaginal se constata la capacidad funcional del músculo elevador del ano; para ello se invita a la paciente a contraer el esfínter anal, con lo cual se logra la contracción de ambos músculos. En la mujer normal, los manojo puborrectales del elevador aprietan los dedos que tactan; en cambio, su contracción será muy pobre en caso de prolapo ge-

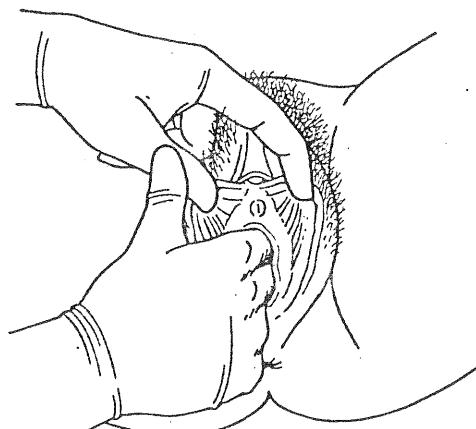


Fig. 5-5. Tacto bidigital.

nital. En algunas pacientes muy nerviosas la tensión de este músculo se comprueba ya al introducir los dedos para efectuar el tacto vaginal.

Palpación combinada abdominovaginal. Sin retirar los dedos de la vagina, se aplicará la mano libre sobre el hipogastrio (fig. 5-6) y luego sobre las fosas ilíacas, presionando con fuerza creciente y procurando abarcar entre ambas manos las diversas partes de los órganos genitales internos.

Lo primero que se ha de explorar es el útero, su situación, forma, tamaño, superficie, consistencia, sensibilidad y posibilidad de desplazamiento.

Para el examen de los anexos (fig. 5-7) se llevan los dedos que tactan a uno de los fórnices laterales de la vagina, mientras que la mano que palpa deprime el abdomen en la fossa ilíaca correspondiente. Terminado el examen de un lado, se procede a hacer lo mismo en el lado opuesto. En condiciones normales, los anexos no se tocan, excepto en mujeres de panículo adiposo escaso y de paredes abdominales muy delatables. En ciertos estados patológicos se puede reconocer un tumor anexial, cuyas características en cuanto a tamaño, facilidad de desplazamiento o fijación, dolor, etc., tienen gran significación.

Exploración rectal. Es indispensable en determinado grupo de pacientes: en vírgenes cuyo himen impide el tacto vaginal, en procesos neoplásicos, particularmente el carcinoma del cuello uterino, y cuando se desea explorar el Douglas.

Esta exploración consiste en el *tacto rectal* (fig. 5-8), generalmente acompañado de la palpación abdominal, y en el *tacto combinado rectovaginal* (fig. 5-9).

El primero se hace habitualmente después de realizar el tacto vaginal. Se efectúa introduciendo lentamente en el conducto anorrectal el dedo índice adecuadamente lubricado. Se comprueba la tonicidad del esfínter, y a medida que se progresó en profundidad

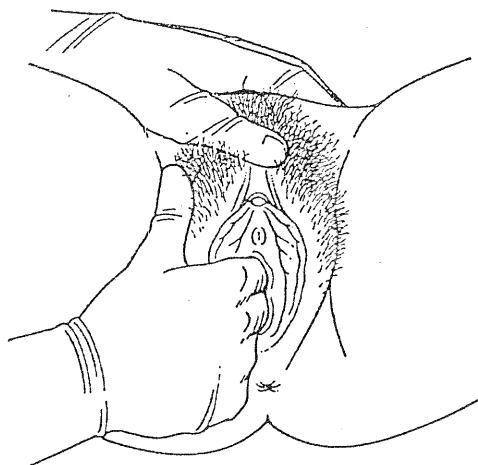


Fig. 5-6. Palpación combinada abdominovaginal.

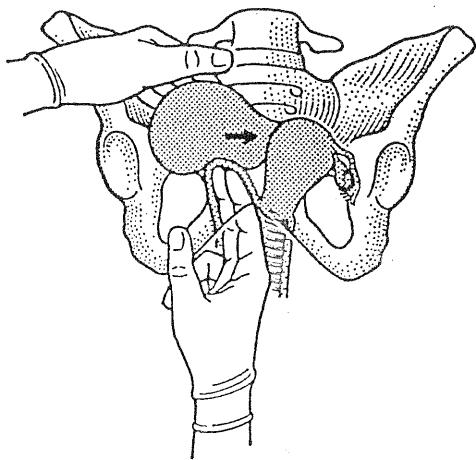


Fig. 5-7. Palpación de los anexos.

a través de la ampolla rectal, se exploran el cuello y la pared posterior del útero, particularmente si éste se halla en retroflexión. Llevando el dedo a ambos lados de la línea media, se reconocerán los parametrios como cuerdas elásticas entre el cuello y la pared pélviana. En las parametritis se tocarán los parametrios infiltrados y dolorosos, y en caso de invasión carcinomatosa, se percibirán duros, rígidos, y la maniobra provocará escaso dolor.

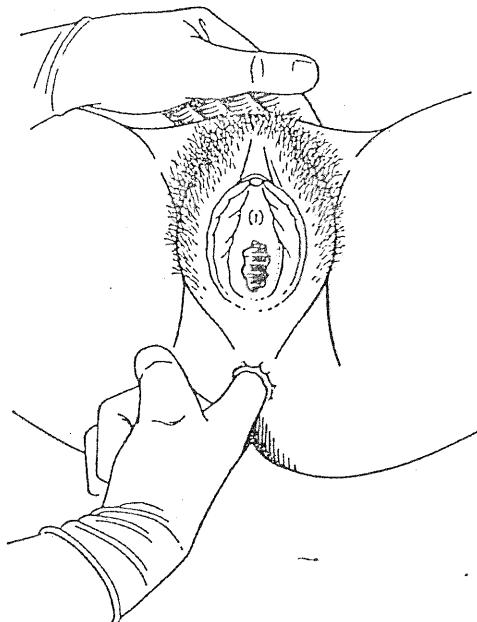


Fig. 5-8. Tacto rectal.

El tacto rectovaginal es más ilustrativo que el simple tacto rectal en caso de infiltración carcinomatosa de los parametros, así como de tumores de la pared vaginal posterior y del tabique rectovaginal. Para su ejecución se empleará la mano correspondiente al parametrio que se explora. Se introduce el dedo medio en el conducto anorrectal y el índice en la vagina, y luego se los desplaza hacia la pared lateral de la pelvis.

Examen instrumental mínimo. Para el estudio visual del cuello uterino y de las paredes vaginales se emplean espéculos o valvas adecuados, y para la exploración intrauterina, el histerómetro, correctamente esterilizados.

Examen con espéculo. Es el complemento del examen genital manual. Los espéculos son instrumentos constituidos por dos valvas articuladas entre sí que, una vez separadas, permiten el examen de la cavidad vaginal; se dispone de varios modelos (Collin, Trélat, Cusco, etc.). En nuestro medio el más usado es el de Collin (fig. 5-10), que se construye en tres tamaños adaptables a la longitud y la capacidad de la vagina. El tacto previo debe ilustrar sobre el tamaño del espéculo por emplear. Para colocarlo se abre la vulva con los dedos pulgar e índice de la mano izquierda y luego, tomando con la mano derecha el instrumento completamente cerrado y con la articulación hacia abajo, se lo introduce en dirección de la hendidura vulvar apoyándolo sobre la horquilla y ligeramente inclinado hacia la izquierda de la enferma, para evitar la presión sobre el meato uretral que es muy sensible (fig. 5-11). A medida que se va introduciendo el espéculo, se lo hace rotar 90° en el sentido de las agujas del reloj para adaptarlo a la hendidura vaginal, o sea que las valvas se disponen horizontalmente (fig. 5-12).

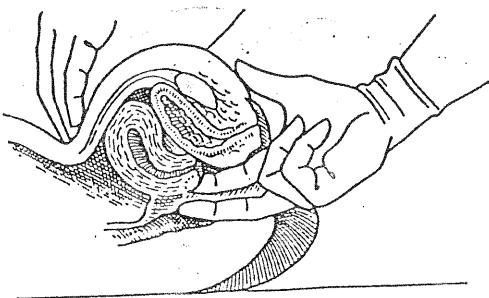


Fig. 5-9. Tacto rectovaginal.

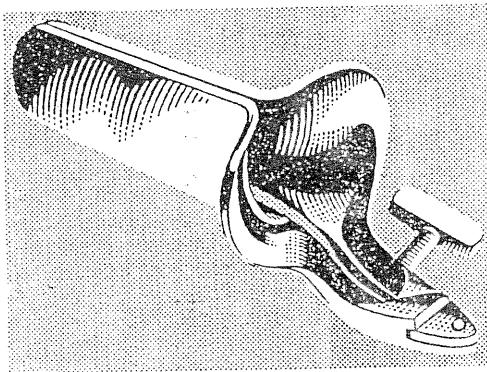


Fig. 5-10. Espéculo de Collin.

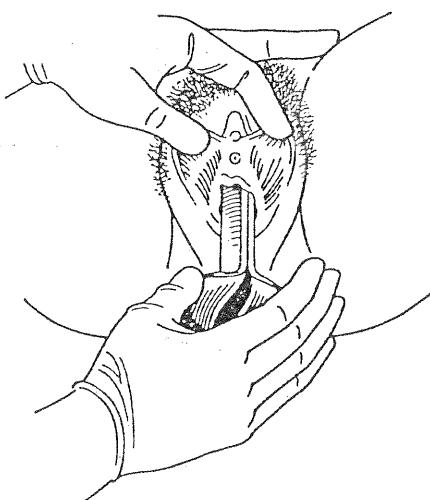


Fig. 5-11. Colocación del espéculo.

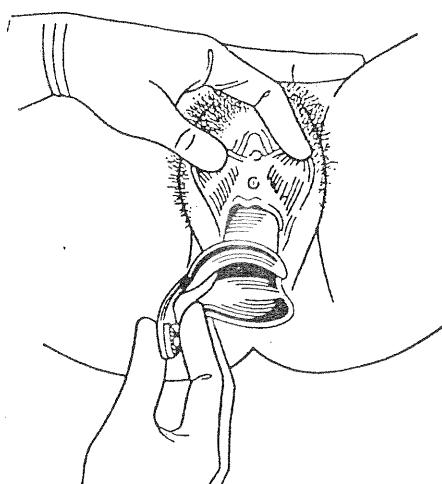


Fig. 5-12. Colocación del espéculo.

Una vez colocado el espéculo, se lo mantiene en posición presionando la valva superior contra la vulva con el dedo pulgar de la mano izquierda para impedir el escurrimiento del instrumento hacia fuera; luego se procede a la separación de las valvas actuando sobre el mecanismo dispuesto para su apertura (fig. 5-13). Si el espéculo está bien aplicado, una vez abierto se verá asomar el cuello del útero en el fondo de la cavidad vaginal. En caso contrario, se verán las paredes de la vagina que lo ocultan; en esta circunstancia se cierra el espéculo y se lo retira un trecho para introducirlo de nuevo correctamente.

Una vez expuesto el cérvix, se lo examinará primero tal cual se presenta, y después con una gasa montada en una pieza se eliminarán las secreciones para observarlo con detención. Es indispensable para un buen estudio que el cuello esté bien iluminado.

Examen con valvas. Se emplean con el mismo fin que el espéculo. Las valvas están provistas de un mango y se colocan separadamente, lo cual permite un examen mejor, puesto que se puede exponer con más amplitud un lugar determinado de la vagina, facilitando así la localización de lesiones fistulosas, heridas, etc., pero tienen el inconveniente de requerir la colaboración de un ayudante.

De los diferentes modelos (Doyen, Pozzi, Breisky, Sims, etc.) el más usado es el de Sims (fig. 5-14).

Consiste en valvas de distintos tamaños, acanaladas y de bordes redondos, lo cual hace que su introducción en la vagina sea más fácil e indolora.

Se aplica primero la valva posterior en forma oblíqua, y a medida que se la introduce, se la hace girar hacia abajo; al traccionar con el mango en esa dirección se amplía el introito facilitando la colocación de la valva anterior (fig. 5-15, A). Una de ellas se confía a un ayudante y con la otra se explora la vagina (fig. 5-15, B). Movilizadas convenientemente las dos, se exponen con amplitud el cuello y los fórnices vaginales.

Histerometría. El histerómetro (fig. 5-16) es un tallo maleable de pequeño calibre, graduado en centímetros, que se usa en principio para medir la longitud de la cavidad de la matriz (histerometria), aunque se lo emplea también para otros fines.

El tallo tiene en un extremo un mango para su manejo y en el otro una pequeña oliva para evitar traumatismos durante su introducción. Cerca de la oliva el histerómetro presenta una ligera inflexión, que puede ser modificada a voluntad para permitir una mejor adaptación del instrumento al ángulo cervicocorporal.

La existencia de un embarazo o de un proceso inflamatorio en actividad contraindican en forma terminante la histerometria.

La técnica de este procedimiento es la siguiente: conocidos la posición y el tamaño del útero por la palpación combinada, se coloca un espéculo o valvas, y una vez expuesto el cuello, se lo limpia y des-

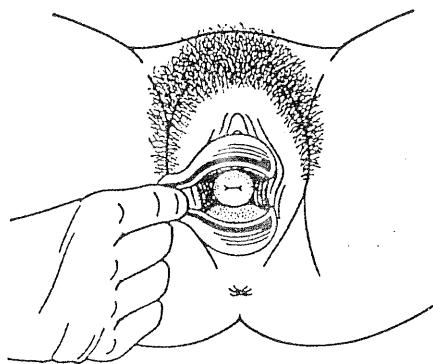


Fig. 5-13. Colocación del espéculo.

infecta; se toma su labio anterior con una pinza erina, que se trae hacia afuera para ampliar el ángulo de flexión cervicocorporal. Se introduce luego suavemente el histerómetro en el conducto cervical, cuyo orificio interno ofrece casi siempre resistencia a su pasaje; en casos normales, ésta se vence aumentando ligeramente la presión. Superado este obstáculo, el histerómetro penetra sin dificultad hasta el fondo de la cavidad uterina. Cuando la resistencia del orificio interno es mayor bastará mantener la presión durante un tiempo prudente hasta que ceda el espasmo muscular; otras veces será necesario cambiar la dirección del histerómetro. Se debe ser prudente con estas maniobras, pues aun en las mejores manos puede ocurrir el desagradable accidente de la perforación uterina, que en gran parte se debe al ocasional reblanecimiento de los tejidos (abortos, carcinomas, etcétera.).

Después de alcanzado el fondo uterino, se extrae el histerómetro y la lectura de la escala graduada per-

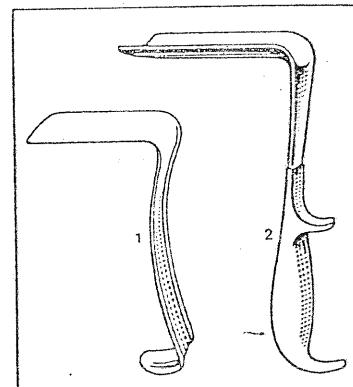


Fig. 5-14. Valvas. 1, de Sims; 2, de Doyen.

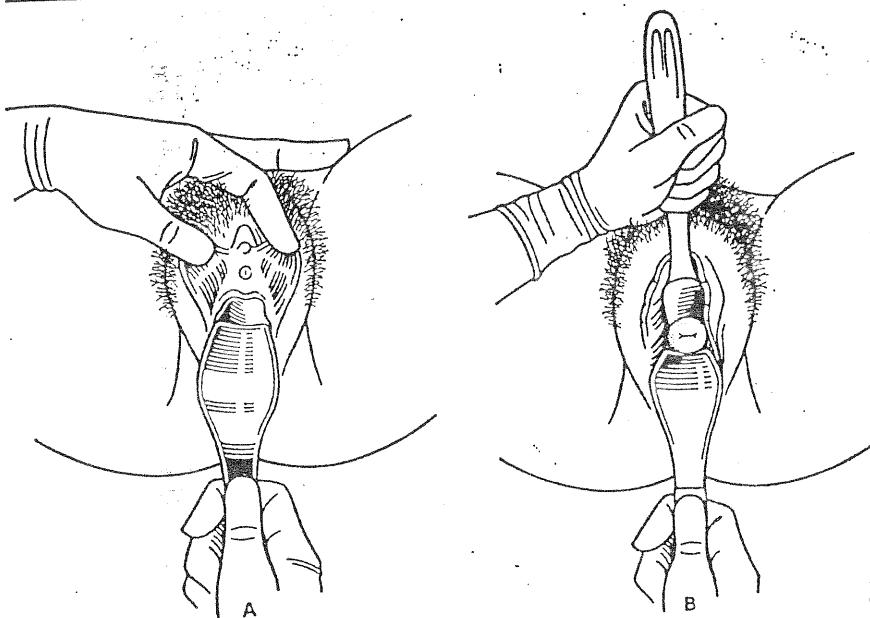


Fig. 5-15. Examen con valvas.

mitirá conocer la longitud de la cavidad cervicocorporal, que en la mujer normal es de 7 cm. La resistencia del orificio interno es el punto de reparo que servirá para establecer la longitud del cuello, que normalmente es de 3 cm.

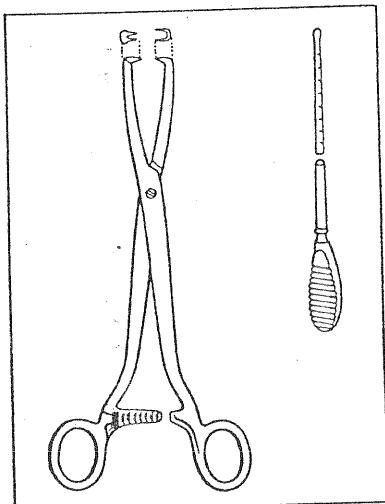


Fig. 5-16. Pinza erina. Histerómetro.

La histerometría ocasiona a veces una pequeña pérdida sanguínea, que se cohibe rápida y espontáneamente. Cuando provoca una hemorragia desproporcionada (signo de Clark o de Violet), especialmente en una mujer posmenopáusica, es una señal que debe hacer pensar en un carcinoma de endometrio o de endocérvidx, aunque se puede observar con menos frecuencia en miomas submucosos o adenomas de la basal.

Este método no sólo se emplea para medir la cavidad uterina, sino que también se lo utiliza para apreciar su regularidad o su deformación por la presencia de tumores, el estado del endocérvidx o del endometrio por su fragilidad, la presencia de cuerpos extraños, la existencia de una perforación uterina, de sinequias, de malformaciones, etcétera.

METODOS AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

Son procedimientos que se emplean en circunstancias particulares para ahondar investigaciones, confirmar diagnósticos o rectificarlos en casos dudosos, y cuando los métodos comunes no son suficientes para hacer una diagnosis correcta.

Expondremos la técnica de estos métodos, pero la interpretación de los resultados de algunos de ellos, por ser de particular especialización (diagnóstico precoz del cáncer ginecológico, esterilidad conyugal,

etc.), se hará más adelante en los respectivos capítulos.

ESTUDIO DEL CONTENIDO VAGINAL

La investigación de los elementos que constituyen el contenido vaginal es uno de los métodos auxiliares más empleados en la actualidad, particularmente en lo que respecta a su aspecto citológico. El examen bacteriológico o parasitológico es de suma utilidad en ciertas circunstancias, tanto desde el punto de vista etiológico como terapéutico.

Citodiagnóstico

Consiste en el estudio microscópico de las células exfoliadas de la mucosa cervicovaginal y de las desprendidas de la mucosa uterina (excepcionalmente se podrán observar células provenientes de las trompas, los ovarios o la cavidad abdominal).

La renovación de los epitelios es un proceso continuo que ocasiona el desprendimiento de las células de sus capas más superficiales; esto ocurre tanto en los epitelios normales como en los patológicos.

En el aparato genital femenino los epitelios sometidos a la influencia hormonal del ciclo ovárico reflejan celosamente su actividad. El epitelio vaginal, excelente efector de las hormonas ováricas, es utilizado por la facilidad de su exploración como parámetro del funcionamiento de la gónada femenina (colposcograma funcional). De los procesos patológicos se desprenden células, ya sea aisladas o en colgajos; por lo tanto, mediante el estudio citológico es posible detectar la existencia de lesiones malignas o sus precursores (citología oncológica). Este método exige un amplio conocimiento de las características morfológicas y tintóreas de los elementos celulares en estudio; por tal motivo, el diagnóstico será digno de confianza cuando es avalado por un citólogo de reconocida pericia.

Técnica para la obtención del material

Por lo menos desde 24 horas antes de la toma vaginal se evitará el coito, los exámenes vaginales, la aplicación de óvulos u otra medicación intravaginal.

Citología hormonal

Una vez colocada la paciente en posición ginecológica, la toma se efectúa en el tercio superior de la vagina (sector que mejor responde como efecto hormonal), introduciendo una pipeta de vidrio (fig. 5-17, B) de unos 20 cm de largo y 0,5 cm de diámetro, ligeramente acodada en su extremidad distal y con sus bordes romos para evitar lesiones de la mucosa. En su otro extremo se adapta una pequeña pera de goma que actúa como aspirador.

La muestra se obtiene por la simple introducción de la pipeta en la vagina manteniendo la pera de goma comprimida, la cual se afloja lentamente a medida que se retira la pipeta; esta manera de proceder es aconsejable en las vírgenes, mientras que en las mujeres desfloradas es conveniente colocar antes un espéculo seco para extraer el material en los fondos de saco laterales de la vagina, lugar donde éste se halla más limpio. Una vez obtenida la muestra, se la coloca sobre un portaobjetos y se la extiende mediante el aire expulsado con fuerza por la compresión de la pera de goma; no debe utilizarse para su extensión los lados de la pipeta misma, a fin de evitar la destrucción celular y la alteración de su agrupamiento. La recolección del material puede hacerse también con una espátula de madera o con hisopos de algodón esterilizados (fig. 5-17, A, C, D). Inmediatamente se sumerge el preparado en un fijador compuesto de partes iguales de alcohol de 90° y éter, donde se lo dejará un mínimo de 5 minutos antes de la tinción, y en el que puede permanecer sin perjuicio unas 3 semanas. La fijación puede hacerse también mediante un "spray" que contenga laca y alcohol (estos elementos se hallan en los fijadores utilizados habitualmente para el cabello).

Citología oncológica

En la mujer virgen la recolección del material se hará empleando una pipeta; en cambio, en la mujer sexualmente activa, considerando lo excepcional de las neoplasias vaginales y la frecuencia de las cervicales, se comprenderá que es preferible obviar los elementos desprendidos de la vagina y centrar las tomas en el cérvix. Para este fin se puede usar un bajalenguas de madera o la espátula de Ayre; si se emplea esta última, se la aplica tomando como punto de apoyo el orificio externo del cuello y se la hace girar 360 grados "barriendo" el exocérvix. De esta manera se obtiene una cantidad mayor de células provenientes de zonas susceptibles a los padecimientos malignos y se evita el exceso de células vaginales.

Los extendidos cervicovaginales no son satisfactorios para la detección del carcinoma endometrial ya que la toma vaginal y la aspiración endocervical sólo permiten diagnosticar alrededor del 65% de los casos.

La obtención del material para realizar citología endometrial mejora la sensibilidad y puede hacerse de un modo fácil, rápido, seguro y económico. Se pueden utilizar diversos modelos de cánulas de plástico o también pequeños cepillos a través de los cuales, por aspiración o cepillado, es posible recoger células endometriales. Este material se extiende sobre un portaobjetos y se lo fija inmediatamente en una solución de alcohol-éter. Cuando se desea explorar también la cavidad uterina en sentido oncológico

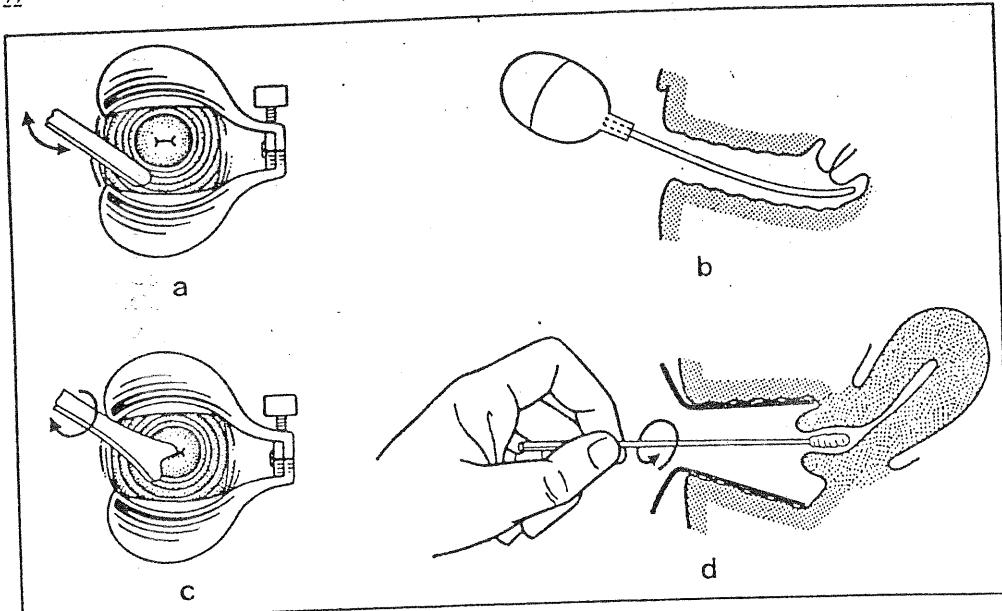


Fig. 5-17. Métodos para la obtención de material para estudio citológico (véase el texto).

gico, se toma el material del endocérvidx por aspiración y se lo extiende en portaobjetos distintos.

La descripción de los extendidos provenientes del cuello y el endometrio, considerados desde el punto de vista oncológico, se hace en los capítulos correspondientes.

En los extendidos vaginales se observan distintos elementos: células epiteliales desprendidas de

las mucosas genitales, leucocitos y eritrocitos, mucus y bacilos de Döderlein, de acuerdo con el momento del ciclo de la vida genital de la paciente en que se ha obtenido la toma (fig. 5-18).

Componentes del contenido vaginal

A. Células epiteliales pavimentosas. Son las cé-

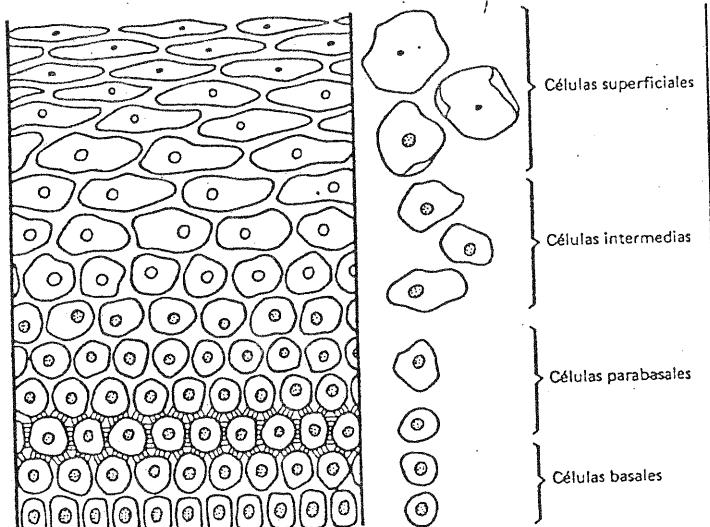


Fig. 5-18. Estructura del epitelio vaginal. Características de las células observadas en un extendido del contenido vaginal.

lulas exfoliadas del epitelio pavimentoso estratificado que reviste la vagina y el exocervix. Los estrógenos estimulan la multiestratificación y maduración del epitelio, mientras que su ausencia hace que el epitelio se haga bajo y atrófico. Las células en los extendidos corresponden a los distintos estratos del epitelio, a saber:

a) *Células superficiales*. Son células grandes, de núcleos piconóticos, es decir, puntiformes y con cromatina apretada, y abundante citoplasma. De acuerdo con la afinidad tintórea de su citoplasma, son acidófilas o eosinófilas —las más maduras— y basófilas o cianófilas.

b) *Células intermedias*. De tamaño similar a las superficiales y también con abundante citoplasma, pero con núcleos más grandes y cromatina laxa.

c) *Células parabasales*. Más pequeñas, de núcleos grandes, granulares, y escaso citoplasma basófilo.

d) *Células profundas*: Son las más pequeñas, con núcleos alargados de cromatina apretada y citoplasma basófilo, aún más escaso. Normalmente no se exfolian y sólo pueden encontrarse cuando ha habido un desgarro o una laceración de la mucosa, con desprendimiento de todo el espesor del epitelio, o en caso de extendidos muy atróficos en pacientes posmenopáusicas.

Las células exfoliadas y su distribución porcentual tienen, como se verá, una relación directa con el estado hormonal de la paciente; la estimulación estrogénica produce una descamación mayor de células superficiales más maduras, mientras que, cuando falta, se produce el desprendimiento de células correspondientes a estratos cada vez más profundos del epitelio. Es conveniente destacar que la composición de los tipos celulares que se observan en el extendido puede ser afectada por la presencia de un cuadro inflamatorio (colpititis de distinto tipo), el cual suele causar una mayor descamación de células superficiales, puesto que la irritación del epitelio es capaz de producir una maduración excesiva, o bien la descamación de elementos más profundos, ya que el ede-

ma intraepitelial de una mucosa inflamada hace que las células se desprendan patológicamente a nivel de estratos más profundos. Por esta razón, la *presencia de un cuadro inflamatorio quita valor a la evaluación del trofismo vaginal sobre la base de los tipos celulares descamados*.

B. *Células cilíndricas*. En los extendidos vaginales pueden observarse ocasionalmente células cilíndricas del endometrio o del endocervix. Las primeras se encuentran con frecuencia en el premenstruo inmediato, mientras que las células endocervicales se observan en caso de un ectropión de la mucosa endocervical o de una endocervitis que causa una disociación excesiva de aquéllas, que luego son arrastradas por el mucus.

C. *Leucocitos*. Son escasos o están ausentes durante la fase estrogénica; en cambio aparecen en regular cantidad durante la fase progestacional.

D. *Eritrocitos*. En el premenstruo inmediato pueden observarse algunos eritrocitos en los extendidos en condiciones normales.

Aspecto y composición de los extendidos en distintas condiciones fisiológicas

En la *recién nacida* (fig. 5-19), el epitelio vaginal tiene un trofismo elevado por la acción hormonal gravídica; a causa de ello, en los extendidos se observa un predominio de células intermedias y aun superficiales. Al cesar la acción de la estimulación hormonal están compuestos por células parabasales con escasas células intermedias y ausencia de superficiales.

En la mujer adulta (fig. 5-20) durante la *fase estrogénica* del ciclo las células *superficiales* van aumentando progresivamente hasta llegar al máximo en el momento de la *ovulación*. Los extendidos estrogénicos son “*limpios*”, con pocos leucocitos, escasa citólisis y células en su mayor parte superficiales, de citoplasma *bien desplegado*. Durante la *fase progestacional*

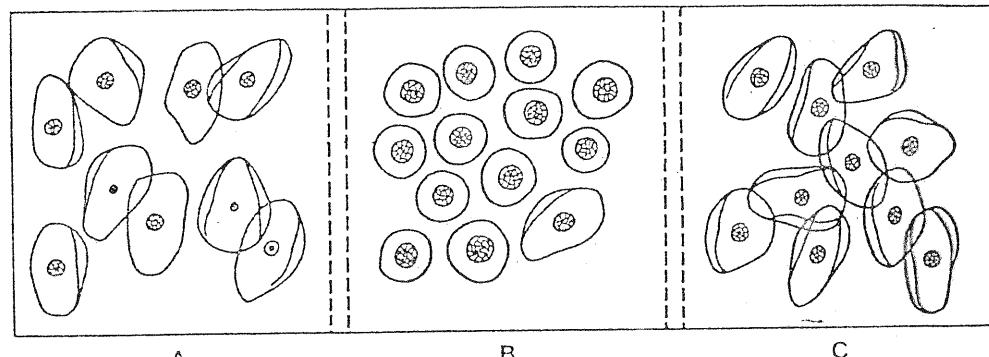


Fig. 5-19. Variaciones citológicas de los extendidos vaginales. A, recién nacida (células superficiales e intermedias); B, infancia (predominio de células parabasales); C, premenarca (células intermedias).

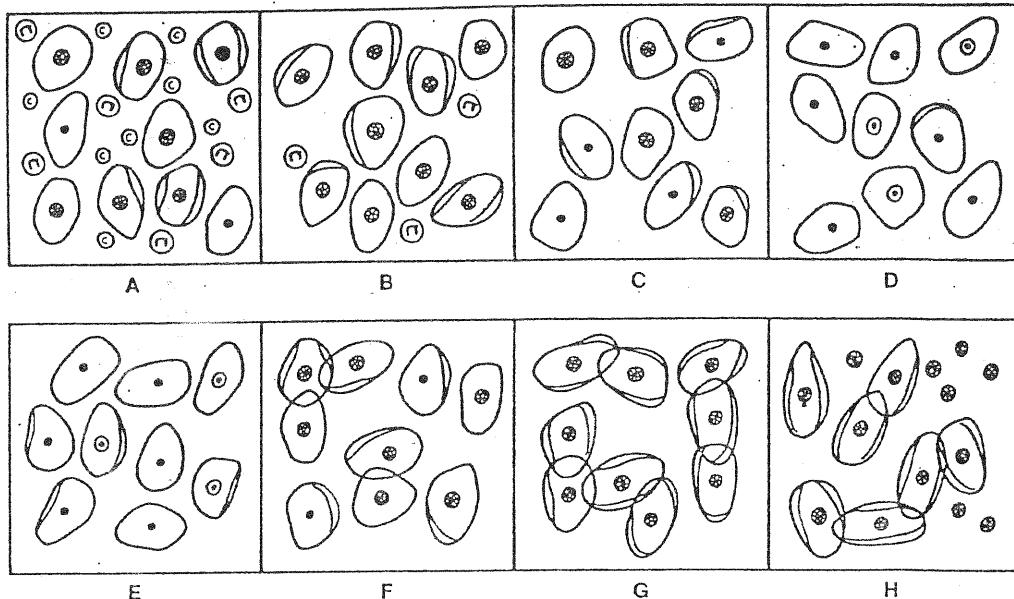


Fig. 5-20. Cuadros celulares en el ciclo menstrual. A, menstruación (células superficiales, intermedias, leucocitos y eritrocitos); B, fase proliferativa temprana (células intermedias, escasos leucocitos); C, fase proliferativa media (células superficiales); D, ovulación (células superficiales, máxima proliferación); E a H, fase lútea (aumento de las células intermedias, plegamiento y agrupación).

cional la mayoría de las células son intermedias (70% o más) con sólo un 300% aproximadamente de superficiales; las células presentan *plegamiento* de sus bordes y tendencia a *agruparse*, y hay una mayor

cantidad de leucocitos y una discreta citólisis. En el embarazo se exageran las características progestacionales del extendido y aparecen las denominadas "células naviculares", con abundante citoplasma vacuulado, rico en glucógeno, bordes refringentes y núcleos excéntricos.

En la posmenopausia los extendidos van haciéndose progresivamente más *atróficos* (fig. 5-21). Al comienzo predominan las células intermedias, con ausencia de superficiales, y aparecen algunas parabasales. En grados más acentuados de atrofia del epitelio aumentan las células *parabasales* y son escasas las células intermedias. Solamente en extendidos muy atróficos pueden llegar a observarse células basales.

La proporción entre los distintos tipos de células pavimentosas que se encuentran en el extendido se puede expresar en forma de índices. Los más utilizados son los siguientes:

1. **Indice picnótico o cariopicnótico.** Es la relación entre células superficiales maduras (es decir, de núcleos picnóticos) y células intermedias maduras, independientemente de la afinidad tintórea de los citoplasmas.

2. **Indice eosinofílico.** Indica la relación de las células eosinófilicas maduras con las células cianófilas maduras, independientemente de las características nucleares.

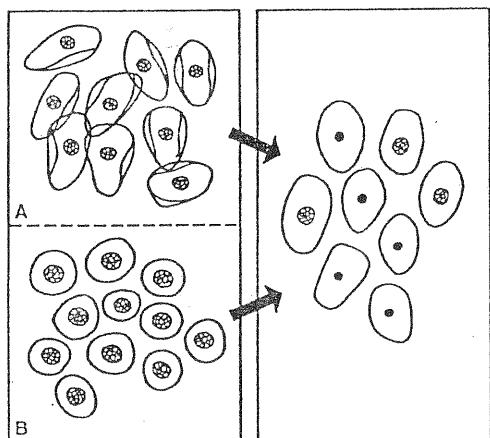


Fig. 5-21. Cuadros de células intermedias y parabasales de la mujer posmenopáusica modificados por la administración de estrógenos (células superficiales e intermedias separadas).

3. Índice de plegamiento. Traduce la relación de las células maduras de bordes plegados con las células maduras bien extendidas, independientemente de su afinidad tintórea o de sus características nucleares.

4. Índice de agrupamiento. Señala la relación de las células pavimentosas maduras agrupadas en número de 4 o más células con respecto a células aisladas o en grupos de menos de 4, independientemente de su afinidad tintórea, características nucleares o plegamiento.

5. Índice de maduración. Muestra la relación de las células parabasales con las intermedias y superficiales, expresadas en porcentajes. Se escribe de izquierda a derecha separando las cifras con barras; por ejemplo: 15/75/10. Según Frost, las proporciones promedio de este índice, con un grado variable de modificaciones para las distintas situaciones, son las que se observan en la tabla 5-1.

Durante el ciclo sexual los índices varían rápidamente, de manera que, si se confeccionan gráficos, se podrá ver de una ojeada la evolución de los elementos celulares (fig. 5-22).

La consideración de varios índices facilita la comprensión del estado hormonal sexual de la mujer (fig. 5-23 A, B y C).

Estudio bacteriológico y parasitológico

Para el reconocimiento del agente causal de los procesos inflamatorios que asientan en el aparato genital es indispensable el examen *bacteriológico* o *parasitológico*. La toma de material diferirá según se efectúe para el estudio bacteroscópico o para cultivo. Comúnmente se obtiene el material con un hisopo o con un asa de platino y se extiende en un portaobjetos. La fijación se hace dejando secar al aire o por la acción del calor, siempre que la temperatura no sea excesiva para evitar que el preparado se deteriore. Se utilizará la coloración más conveniente para el estudio del germen que presu-

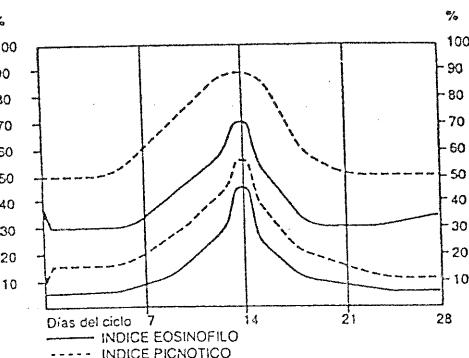


Fig. 5-22. Curvas de los índices picnótico y eosinófilo en el ciclo sexual de una mujer normal.

miblemente es el responsable del proceso. Para buscar tricomonas el examen puede efectuarse en fresco, agregando una gota de suero fisiológico entibiado al material depositado en el portaobjetos; luego se cubre y se observa directamente, comprobándose en caso positivo la movilidad del parásito.

Si se trata de investigar la presencia de treponemas, después de secar con una gasa la lesión dudosa, se recogerá con un asa de platino o una pequeña espatula la serosidad que vuelve a brotar y se la extiende en un portaobjetos para su estudio en fondo oscuro. Con fines de cultivo, se impregna un hisopo con la secreción y se lo coloca en un tubo de ensayo esterilizado que, perfectamente taponado, se enviará al laboratorio. Con este material se efectuará, además del estudio bacteriológico, el antibiograma correspondiente, si es necesario.

El material para el estudio bacteriológico se debe obtener de los sitios donde asienta el proceso inflamatorio, por lo general el cuello uterino, vagina, uretra y glándulas vestibulares.

Tabla 5-1. Índice de maduración de las células del extendido vaginal

	Variabilidad	Índice de maduración
Al nacimiento y hasta el primer mes	Leve	0/95/5
Infancia (hasta 8 años)	Moderada	80/10/10
Perimenarca	Grande	30/50/20
En actividad genital		
Ovulación	Moderada	0/40/60
Menstruación	Moderada	0/70/30
Embarazo	Leve	0/95/5
Posparto	Leve	90/10/0
Perimenopausia	Grande	30/50/20
Posmenopausia		
Estratropía	Leve	0/100/0
Telatropía	Moderada	100/0/0

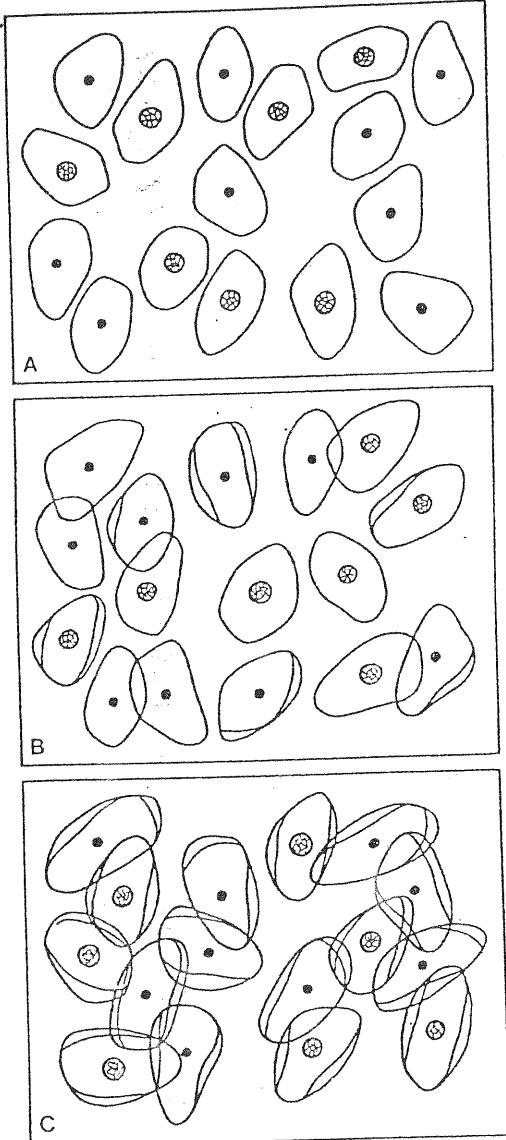


Fig. 5-23. Diferentes aspectos de los extendidos con un mismo índice cariopienótico (58). A, células planas y aisladas; B, algunas células plegadas y escasa tendencia a la agrupación; C, además del plegamiento, acentuada agrupación. Estas modificaciones son importantes para los fines diagnósticos. El extendido A es característico de la fase estrogénica, y el C, de la progestacional.

Para obtener secreciones del cuello uterino se coloca un espéculo seco y se eliminan con una torunda

de gasa las secreciones que bañan el exocervix; luego, cerrando las valvas del espéculo, se exprime entre ellas el cuello, y con un hisopo o un asa de platino se recoge el exudado que fluya. Si se sospecha una endocervicitis gonocócica, se extrae previamente por aspiración o con un lechino el moco endocervical, ya que en este medio es difícil hallar el gonococo, el cual suele ubicarse en los fondos glandulares, y con un asa de platino o un lechino se raspa suavemente el endocervix. El material así obtenido se extiende sobre un portaobjetos.

En caso de flujo vaginal, la extracción de las secreciones es muy simple: se coloca un espéculo seco y se expone la porción superior de la vagina, lugar menos afectado por la contaminación del medio externo, y con un hisopo se extrae de los fórnices laterales el material necesario.

En las niñas o en las vírgenes se introducirá un lechino profundamente en la vagina, evitando cualquier contacto con las paredes vulvares vecinas, tanto al introducirlo como al retirarlo.

Cuando el proceso infeccioso compromete a la uretra, el material para estudio se obtiene de la gota que asoma por el meato uretral si la secreción es abundante. Cuando es escasa, será necesario exprimir la uretra, para lo cual, dos o tres horas después de la última micción, se introduce el dedo índice en la vagina hasta el fórnix anterior, y con el pulpejo vuelto hacia arriba se comprime la uretra a medida que se va retirando el dedo; de esta manera, la secreción uretral aparecerá en el meato, haciendo la toma como ya se ha descrito. La misma maniobra se efectúa para estudiar las secreciones de las glándulas de Skene.

La secreción de la glándula de Bartholin por lo general es escasa. Se obtiene exprimiendo entre dos dedos la glándula y se la recoge a nivel del conducto excretor.

UROCITOGRAMA

En 1946, del Castillo, Argonzy y Galli Mainini comprobaron que en las células del sedimento urinario se producen modificaciones íntimamente correlacionadas con las que se observan en el colpocitograma. Este hecho se explica porque el trigono vesical tiene el mismo origen embrionario que la vagina y responde a los estímulos hormonales ováricos de manera semejante.

Su utilización está particularmente indicada en niñas, en vírgenes, en caso de infección vaginal o de metrorragia, cuando el epitelio vaginal pueda hallarse alterado, como sucede en el prolapsus genital y en pacientes con determinadas malformaciones (agenesia vaginal).

Para su estudio se emplea la primera orina matinal (es conveniente recoger solamente los primeros mililitros de la micción, que son los que arrastran las células del trigono) y el sedimento, obtenido por centrífugación.

gación, se extiende en un portaobjetos, se deja secar al aire y se tiñe según el método de Harris-Shott.

Las células provenientes del trigono vesical y la uretra responden a los estímulos hormonales como las vaginales, pero los índices celulares son menores; se considera trófico cuando el extendido presenta más de un 7% de células eosinófilas superficiales, hipotrófico si se observan entre el 1 y el 6%, y atrófico cuando sólo se hallan células parabasales.

En el embarazo normal el índice eosinófilo es inferior al 10% y disminuye al 2-5% a medida que progresa su desarrollo. Un aumento de la eosinofilia celular es un signo de alarma.

TEMPERATURA DE BASE

La influencia que la progesterona o algunos de sus metabolitos ejerce sobre el centro termorregulador del hipotálamo se pone de manifiesto por una ligera hipertermia. Para su estudio debe procederse a registrar diariamente la temperatura rectal, vaginal o bucal; por lo común se la toma *en el recto, a la mañana al despertar, antes de levantarse* para realizar las actividades habituales.

El termómetro debe estar a mano de la interesada (por ejemplo, en la mesa de noche) y ya descendido debajo de 36°. Se coloca en el recto durante 5 minutos y con la temperatura de cada día se confecciona un cuadro térmico que proporciona importantes indicaciones acerca del funcionamiento ovárico.

En la mujer normal, durante la fase folicular la temperatura de base es baja, por lo general 1 a 2 décimas de grado por encima o por debajo de 36,5°; luego, en la fase lútea se produce una rápida elevación

térmica de 4 a 5 décimas, que se mantiene alrededor de 37°-37,2° en promedio, para descender nuevamente al comienzo de la menstruación (fig. 5-24).

Se considera que la ovulación ocurre *2 a 36 horas antes* de la muesca que produce en el gráfico la elevación de la temperatura.

Si bien el ascenso térmico es brusco en la mayoría de las mujeres, en algunos casos ocurre en forma progresiva, escalonada, y en otros es precedido un día antes por una caída de la temperatura de base. A veces la menstruación tiene lugar antes del habitual descenso de la temperatura en la segunda fase. Facilita la interpretación del cuadro térmico la anotación de circunstancias que podrían modificarlo, como trastornos digestivos, de las vías respiratorias, relaciones sexuales próximas a la hora que se toma la temperatura, etcétera.

No siempre el ascenso a mitad del ciclo equivale a ovulación, pues puede deberse a la luteinización de folículos atresicos sin eliminación ovular. La prueba *absoluta de ovulación la da el embarazo*. La curva térmica, bifásica, de la mujer normal muestra que la duración de ambas fases es casi igual, pero el estudio de numerosos gráficos permite comprobar que cuando la duración del ciclo se altera, la segunda fase, luteínica, es bastante constante, mientras que la primera fase, estrogénica, suele acortarse o alargarse en concordancia con la extensión del ciclo menstrual.

En caso de embarazo, la temperatura de base sigue elevada varias semanas (fig. 5-25).

El estudio de la temperatura de base presta utilidad en:

a) El diagnóstico de ovulación o de su ausencia

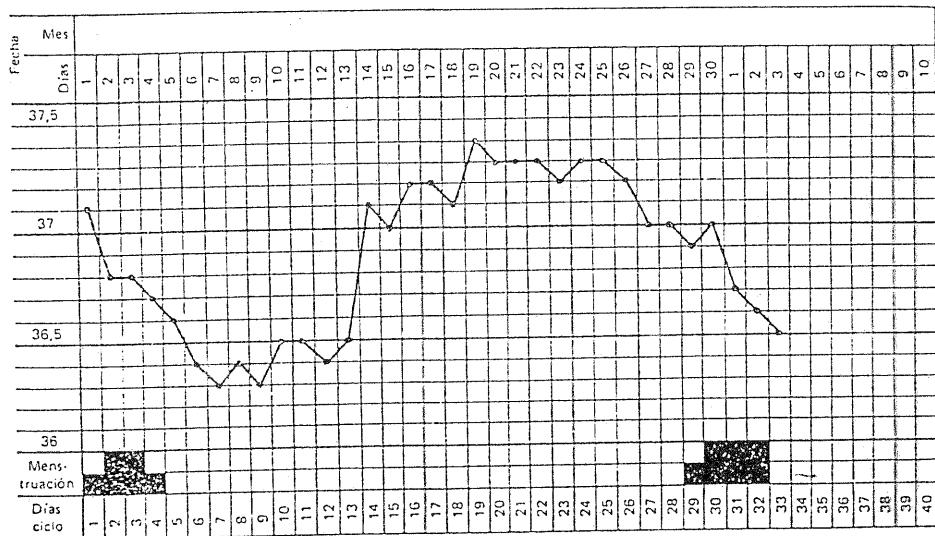


Fig. 5-24. Temperatura de base. Ciclo normal.

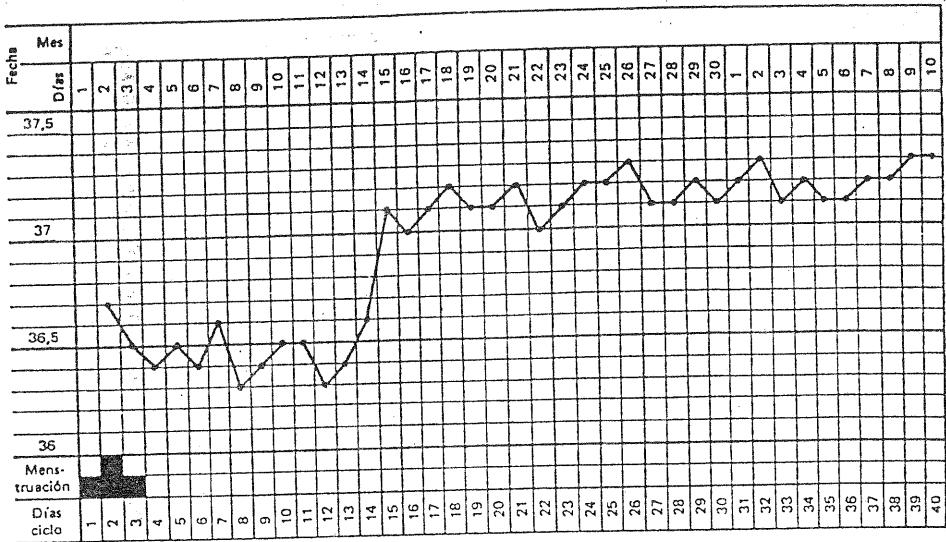


Fig. 5-25. Temperatura de base en un embarazo reciente.

(ciclo monofásico), de suma importancia en el estudio de la esterilidad o para el control de la fertilidad.

b) Las anomalías del ciclo menstrual (amenorrea, oligomenorrea, polimenorrea, metrorragias, sin causa orgánica).

c) El diagnóstico precoz del embarazo.

d) El control de la terapéutica estimulante ovárica.

MOCO CERVICAL

El moco contenido en el conducto cervical, secretado por la mucosa que lo reviste, experimenta modificaciones periódicas de sus propiedades fisicoquímicas por la influencia de las hormonas ováricas.

A medida que transcurre el ciclo sexual, va aumentando su cantidad, su transparencia y su fluidez, que culmina en el momento de la ovulación para decrecer luego.

La fluidez del moco se estima por la facilidad con

la cual se deja estirar. Para su estudio se introduce en el conducto cervical una pinza de curación de ramas delgadas y se la abre suavemente para que el moco se introduzca entre aquéllas. Una vez retirada la pinza, se vuelven a abrir lentamente sus ramas y el moco contenido entre ellas al estirarse formará una hebra que se irá afinando a medida que aumenta su longitud, hasta que finalmente se corta (fig. 5-26). La propiedad de formar hilos, denominada *filancia (spinnbarkeit)*, depende de las condiciones fisicoquímicas del moco. Este se puede romper a poco de estirado (premenstrual, embarazo, etc.), o alcanzar una longitud de 10 cm o más como sucede cuando ocurre la ovulación. La *cristalización* es un fenómeno que se produce cuando el moco extendido en un portaobjetos se seca, ya sea espontáneamente o por calentamiento.

Observado al microscopio, con poco aumento, se verá una cristalización característica, con aspecto semejante a hojas de helecho o de palmera, por la presencia de *cloruro de sodio combinado con una proteína*, la mucina (fig. 5-27).

Este aspecto típico comienza a manifestarse a poco de terminada la menstruación y se acentúa a medida que se aproxima la fecha ovulatoria, que es el momento de su apogeo; luego, en la fase luteínica, por la acción de la progesterona, la cristalización se muestra en forma más gruesa, para hacerse escasa y desaparecer 4 o 5 días antes de la menstruación. Durante el embarazo el moco es poco abundante, espeso, turbio y no hay filancia ni cristalización; cuando ésta última se produce, es un *signo de alarma*.

Tanto la filancia como la cristalización, por su estrecha vinculación con los estrógenos circulantes (endó-

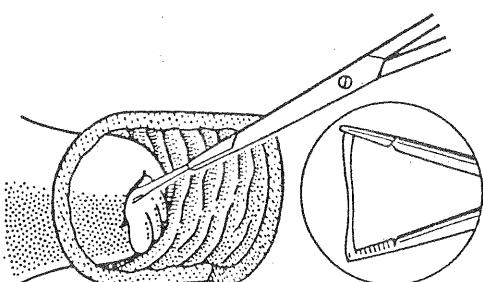


Fig. 5-26. Prueba de la filancia del moco cervical.

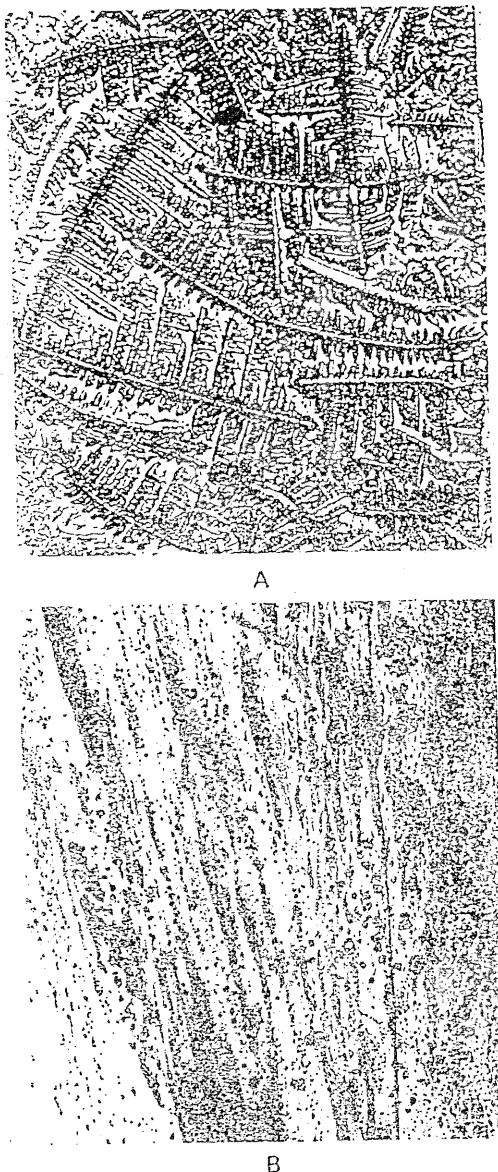


Fig. 5-27. Moco cervical. A, cristalización positiva; B, cristalización negativa.

genos o exógenos), son empleadas en el estudio de diversos procesos hormonales, para lo cual las tomas de muestras de moco se harán semanalmente. La presencia de pus o de sangre en el moco dificulta o impide la cristalización, invalidando por lo tanto la prueba; de ahí la precaución que se ha de tomar para no herir al endocérvix durante la extracción del moco.

El estudio de la cristalización del moco cervical es de suma utilidad en:

- Diagnóstico de ovulación.
- Ciclos monofásicos (la cristalización es casi invariable a lo largo de todo el ciclo).
- Amenorrea de origen ovárico (cristalización positiva en las amenorreas leves y negativa en las graves).
- Diagnóstico entre retardo menstrual y embarazo (la inyección de 10 mg de benzoato de estradiol produce la cristalización 48-96 horas más tarde en el primer caso y no en el segundo; prueba de Zondek-Cooper).

DETERMINACIONES HORMONALES

Radioinmunoanálisis (RIA). Su fundamento. El método consiste en la competencia que se establece entre la hormona (antígeno) a determinar y la misma hormona marcada radioisotópicamente por los sitios de unión de un anticuerpo específico desarrollado contra el antígeno que será valorado. Esquemáticamente, a cantidades conocidas y crecientes de la hormona (*curva estándar*) se agrega en una serie de tubos de reacción una cantidad limitada del anticuerpo específico, formándose un complejo antígeno-anticuerpo. Agregamos ahora a todos los tubos una cantidad constante del antígeno marcado radioisotópicamente; éste competirá con el antígeno no marcado por los sitios de unión del anticuerpo. La cantidad de hormona marcada unida al anticuerpo será inversamente proporcional a la cantidad de hormona no marcada y conocida presente en cada tubo. Separando el antígeno marcado libre del unido al anticuerpo, y determinando la radiactividad de una de estas porciones, puede graficarse una curva dosis-respuesta respecto de las concentraciones de la hormona no marcada agregada. Los métodos comúnmente empleados para esta separación son segundo anticuerpo, carbón-dextrán o polietilenglicol. Si en las mismas condiciones experimentales reemplazamos la hormona no marcada por el suero (o cualquier otro material biológico) de la paciente, se formará un complejo hormona marcada-anticuerpo, cuya radiactividad dependerá de la concentración hormonal en el suero problema. Esta concentración se calcula por extrapolación en la curva estándar, corrigiéndose por la alicuota utilizada para expresar los resultados por unidad de volumen. Usualmente los resultados se expresan en términos de masa o unidades por mililitro de suero o plasma, aunque existen otras formas, como, por ejemplo, expresar la concentración en nanomoles por litro (unidades SI) o el volumen en decilitros.

PRUEBAS DE EMBARAZO

El diagnóstico del embarazo en sus etapas iniciales es muy poco seguro sobre la base de la anamnesis y el examen físico. Un signo de gravedad que puede

ser de utilidad es la existencia de una temperatura de base elevada por más de 15 días asociada a retroceso menstrual, pero es indudable que si se busca certificar una gestación precozmente, se debe recurrir a pruebas de laboratorio.

La mayoría de las pruebas empleadas para detectar la gravidez son de carácter biológico, inmunológico u hormonal.

Reacciones biológicas

Responden a la presencia de gonadotrofina coriônica humana (HCG) en la orina o en la sangre de la mujer embarazada, producida en grandes cantidades por el tejido trofoblástico. Cuando estas cantidades superan cierto nivel, los animales reactivos (ratas, conejos, batracios) la denotan por su efecto estimulante hormonal.

La difusión masiva de las pruebas inmunológicas, merced a su alta especificidad y sensibilidad, ha desplazado a las pruebas biológicas, que en la actualidad conservan únicamente un valor histórico. Tal es el caso de las reacciones de Ascheim-Zondek (1929) y de Friedman (1929), que en ratas la primera y en conejas la segunda evidencia-

ban la presencia de folículos hemorrágicos o luteinizados luego de la inyección de orina de mujeres embarazadas. En la reacción de Hoffmann, con iguales resultados, se inyectaba suero sanguíneo, en lugar de orina. En 1947, en nuestro medio, Galli Mainini ideó la técnica que utiliza al sapo macho (*Bufo arenarium Hensel*), que si bien por su rapidez, bajo costo y fácil interpretación reemplazó a las anteriores, también fue desplazada por las pruebas inmunológicas.

Pruebas inmunológicas

La HCG es segregada por las células del trofoblasto durante el embarazo y, dado que se encuentra en suero u orina de las mujeres grávidas, es un elemento útil para el diagnóstico de dicho estado.

La detección de HCG se simplificó notablemente con la introducción de kits de ensayo para la inhibición de la aglutinación in vitro en la década del 60 (Wide y Gemzell), y posteriormente fue modificada mejorándose la sensibilidad de detección.

A pesar de que la capacidad de detección se hizo más sensible (y precoz), así como específica, con la difusión, en la década del 70, del RIA (radioinmuunoanálisis) y del EIA (enzimoinmuunoanálisis), sumados al empleo de anticuerpos monoclonales en la década del 80, los primeros kits (Orthotest, Gravindex, etc.) siguen siendo en nuestro medio los más difundidos y de uso corriente por ser sensibles y de fácil y rápida ejecución.

Principios. Son los siguientes: a) la gonadotrofina coriônica humana, inyectada en conejos, actúa como antígeno provocando la formación de anticuerpos antigonadotrofina, que se hallan en el suero sanguíneo del animal; b) la gonadotrofina de la mujer embarazada será neutralizada al ponerse en contacto con el suero antigenadotrófico del conejo; c) la gonadotrofina coriônica humana puede ser fijada por un procedimiento fisicoquímico sobre eritrocitos de cerdo o absorbida en pequeñísimas partículas de látex; estos elementos servirán para acreditar o no la existencia de un embarazo.

Método. La prueba del látex (Orthotest, Gravindex) se realiza de la siguiente manera:

- 1) En un portaobjetos de fondo negro se coloca una gota de la orina por investigar.

- 2) Se agrega una gota de suero antigenadotrofina coriônica y se mezcla con una varilla durante 30 segundos.

- 3) Se añaden dos gotas de la suspensión de partículas de látex, que se mezclan con las anteriores la dejando alternativamente el portaobjetos.

- 4) Se observa si las partículas han sido aglutinadas o no, en un lapso que no debe superar los dos minutos después de hecha la mezcla (fig. 5-28).

Interpretación. a) Prueba positiva: En la orina de la mujer gestante la gonadotrofina coriônica es neutralizada por el suero antigenadotrofina; las particu-

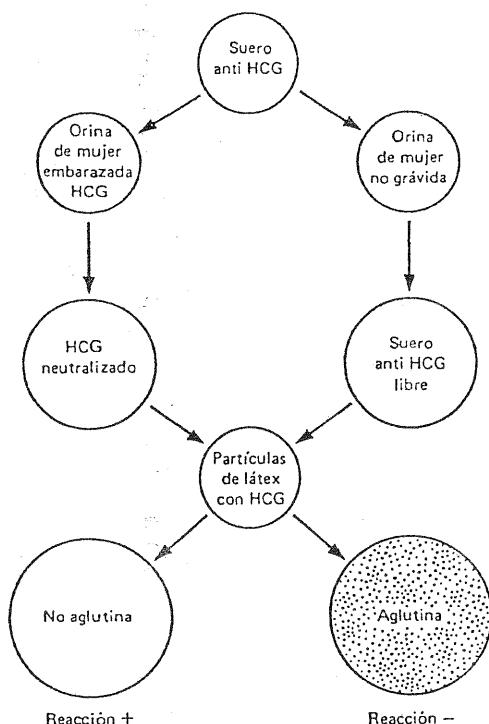


Fig. 5-28. Representación esquemática de la prueba inmunológica de embarazo.

las de látex permanecen en suspensión y la mezcla presenta un aspecto lechoso, homogéneo (fig. 5-29).

b) Prueba negativa: Si la orina es de una mujer no grávida, o sea que no contiene gonadotrofina coriónica, la antigenadotrofina del suero aglutina las partículas de látex en forma de grumos gruesos.

Pruebas especiales. Para el diagnóstico de rutina del embarazo bastan las pruebas inmunológicas citadas, cuya positividad se manifiesta desde las 3.000 mUI/ml. Pero en caso de necesitarse mayor sensibilidad pueden utilizarse otras como el *DAP TEST* (de aglutinación directa con suero u orina), que es sensible con 1.000 mUI/ml, o bien las nuevas determinaciones urinarias por anticuerpos monoclonales de altísima especificidad y sensibilidad como el *SPIA* (Sol Particles Inmuno Assay) ("Pregcolor"), cuyo límite de detección es de 150 mUI/ml y que se evidencia desde el segundo día de atraso menstrual con un cambio de color visible al unirse a la HCG de la orina de la mujer grávida con las partículas de oro revestidas por anticuerpos monoclonales en menos de 30 minutos.

Otra posibilidad es el *RAMP TEST* (Rapid Absorbent Matrix Package), de fase sólida, que combina la rapidez de las pruebas sobre portaobjetos con la especificidad de los anticuerpos monoclonales y la sensibilidad y la lectura fácil del enzimoinmunoanálisis. Este último reacciona con una sensibilidad de 50 mUI/ml de orina a partir del día 10 de la concepción, en apenas 3 minutos.

Más sensible aún es la determinación de la fracción β de la HCG por radioinmunoensayo en suero (subunidad β -HCG), la cual se positiviza con 5 mUI/ml incluso antes de la primera falta menstrual; esto la convierte en el medio más sensible y precoz disponible hasta el momento y determina su utilidad en el diagnóstico precoz de embarazo (ortotópico o ectópico) o bien para el seguimiento de pacientes tratadas por enfermedad trofoblástica.

Los valores promedio de referencia de β -HCG, de acuerdo con el momento del embarazo, son los siguientes:

- 1^a semana: > 50 mUI/ml
- 2^a semana: > 400 mUI/ml
- 3^a semana: 100 - 4.000 mUI/ml
- 4^a semana: 1.000 - 20.000 mUI/ml
- 2^a al 3^a mes: 4.000 - 13.000 mUI/ml

Otros métodos, como la determinación gonadotrófica por radiorreceptores (RRA), que emplea HCG marcada con ^{131}I y una membrana radiorreceptora específica (sensibilidad 200 mUI/ml), no han tenido demasiada difusión en nuestro medio.

PRUEBA DE SCHILLER

Las células intermedias del epitelio pavimentoso exocervical y vaginal son ricas en glucógeno (Lahm, 1926), y se tiñen con el yodo de color castaño oscuro o caoba. Schiller propuso esta prueba para reconocer los epitelios normales de los que no lo son, o sea, para destacar a estos últimos.

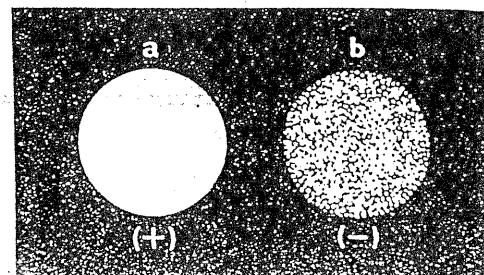


Fig. 5-29. Prueba del látex. A, positiva; B, negativa.

Su técnica es muy simple, así como su interpretación. Expuesto el cérvix con un espéculo, se lo limpia de las secreciones que lo cubren y con un hisopo impregnado de solución de Lugol (yodo 5 g, yoduro de potasio 10 g, agua destilada 100 ml) se la aplica en toda la superficie del exocérvix.

En casos normales se observará el citado color caoba extendido en toda la superficie del exocérvix (*prueba del yodo positiva* o de Schiller negativa); en cambio, el epitelio que carezca de glucógeno (epitelio cilíndrico ectópico o pavimentoso anormal) presentará en la zona que asienta un color amarillento u ocre (*zona yodo negativa* o Schiller positiva), que se destaca notablemente por sus límites netos y el contraste de su coloración con las zonas vecinas normales (fig. 5-30).

La decoloración del epitelio se produce espontáneamente en 24-48 hs. Si la prueba es negativa, se puede asegurar la normalidad del epitelio exocervical, mientras que la prueba positiva sólo nos indica que se está en presencia de zonas de epitelio anormal sin prejuicio acerca de su benignidad o malignidad. En la mujer posmenopáusica el exocérvix no se tinte bien con el Lugol, pero las zonas negativas no tienen la limitación precisa de aquellas de carácter patológico, sino estumadas; la administración de estrógenos hace que en poco tiempo esos cuellos presenten características normales.

La prueba de Schiller, si bien no tiene valor diagnóstico, es muy útil, porque además de llamar la atención

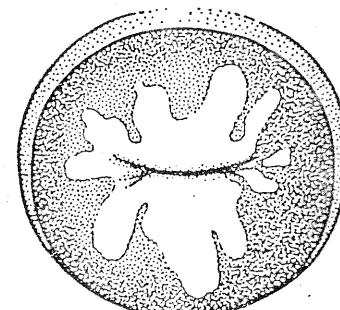


Fig. 5-30. Prueba de Schiller.

ción sobre zonas aparentemente sanas, permite ubicar el sitio conveniente para hacer la biopsia (biopsia dirigida) en caso dudoso y obtener conjuntamente tejido sano y sospechoso, lo que será de gran ayuda para el patólogo.

COLPOSCOPIA

Es un procedimiento ideado por Hinselman (1925) para el estudio del cuello uterino y las paredes vaginales por medio de un aparato óptico binocular que per-

mite aumentos de 10-20 diámetros, y posee una fuente de iluminación suficientemente intensa y adecuada al plano donde se hará el estudio. Los modernos colposcopios vienen acompañados de numerosos dispositivos, como filtros de color verde que facilitan la observación de los vasos sanguíneos y sus alteraciones. El sistema óptico está montado sobre un soporte con articulaciones que permiten su fácil manejo (fig. 5-31).

Técnica. Colocada la enferma en posición ginecológica, se expone el cuello uterino mediante un espéculo y se extraen con un hisopo las secreciones presentes. Enfocado el cuello, se examina tal cual se ofrece a la observación y acto seguido se practica con una torunda de gasa embebida en una solución de ácido acético al 3% su embrocación para fluidificar el moco y proceder a su eliminación, facilitando así la observación de las posibles lesiones. Se vuelve a examinar toda la superficie exocervical, y mediante ligeros desplazamientos del espéculo, los fondos de saco vaginales; cuando el orificio externo del cuello se ofrece suficientemente dilatado, es posible el estudio de la porción terminal del conducto cervical. Actualmente el colposcopio se utiliza para la observación de lesiones vulvares.

La colposcopia permite descubrir lesiones de 200 μ o menos, no reconocibles por el simple examen visual.

Imágenes colposcópicas. Su descripción e interpretación se harán en el capítulo 22.

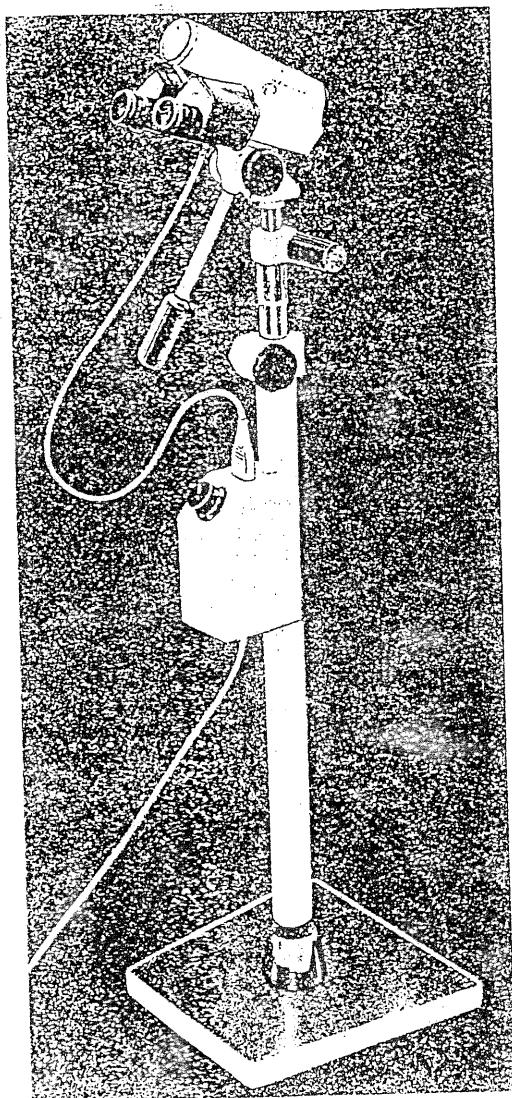


Fig. 5-31. Colposcopio para estudio de rutina.

ENDOSCOPIA PELVIANA

Es un procedimiento que permite el examen o la inspección directa de la cavidad y de los órganos pelvianos por medio de instrumentos ópticos adecuados al lugar que debe ser explorado.

Dentro de las diversas posibilidades de estos métodos complementarios (laparoscopia, culdoscopia, amnioscopia, rectoscopia, histeroscopia, microcolpolhisteroscopia, vaginoscopia, cistoscopia, etc.), cabe destacar alguno de ellos que, por proporcionar datos insustituibles, son los más relevantes y los que han adquirido mayor valor y aplicación diaria por el ginecólogo.

La exploración endoscópica es útil para el diagnóstico de procesos cuya identificación escapa a los métodos habituales de examen ginecológico: tumores uterinos y parauterinos pequeños, sospecha de embarazo ectópico, endometriosis, enfermedad inflamatoria pelviana, esterilidad, etcétera.

LAPAROSCOPIA

Es un método que permite visualizar, con fines diagnósticos y terapéuticos, la cavidad peritoneal por medio de un sistema óptico. Fue Palmer quien lo perfeccionó y se lo conoce también con el nombre de celioscopia transabdominal.

Este procedimiento fue aplicado por primera vez en el hombre por Jacobeus (1952), en Alemania, pero

ya Kelling en 1901 había hecho intentos de exploración peritoneal con un cistoscopio en perros.

El paso más importante para la difusión de este método se dio en 1952 a partir del desarrollo de un sistema de iluminación con varilla de cuarzo, empleado por Fourestier, y luego por el de fibra de vidrio flexible (fibra óptica).

Actualmente son numerosos los modelos de laparoscopios disponibles, los cuales constan de los siguientes elementos (fig. 5-32):

1. Un proyector externo o fuente de luz de diversos tipos y tamaños adaptados a usos variados y con distintas intensidades de luz, para trabajo habitual, fotografía o filmaciones de video.

2. Un cable flexible de fibra óptica que transmite la luz desde la fuente hasta la óptica del laparoscopio.

3. El laparoscopio (óptica), constituido por un tubo metálico de habitualmente 30 cm de largo y de 4 a 11 mm de diámetro, que lleva montado un sistema de lentes, prismas, ocular y objetivo y una videocámara que proyecta la imagen a un monitor de televisión.

4. Elementos accesorios: videocámara, insuflador de CO₂ para neumoperitoneo, agujas de diversos modelos y usos, pinzas para biopsia, tijeras para sección de adherencias, morseladores, electrodos para

coagulación bipolar, palpador, cánulas uterinas para movilizar el útero y simultáneamente instilar sustancias colorantes (cromohidrotubación), endoscámaras, endosuturas, y otros instrumentos para diversos procedimientos quirúrgicos.

Técnica. La laparoscopia debe efectuarse en un quirófano tomando los recaudos necesarios de cualquier intervención quirúrgica en lo que respecta a la asepsia (fig. 5-33).

La mesa de operaciones debe permitir colocar a la paciente en posición de Trendelenburg y a su vez el trabajo de dos equipos, de manera que uno de ellos ejecute las maniobras por vía vaginal que se juzguen necesarias.

La anestesia puede ser local, peridural o general; ésta es preferible pues evita las innecesarias molestias que produce el neumoperitoneo en posición de Trendelenburg.

La punción del abdomen se puede efectuar por tres vías: margen subcostal izquierdo, área subumbilical o fondo de saco posterior vaginal. Se practica el neumoperitoneo insuflando por la aguja de punción 2 o 3 litros de CO₂; la presión intraabdominal no debe superar los 15 mm Hg. Es conveniente asegurarse de que el gas se haya distribuido de manera uniforme en la cavidad abdominal y el timpanismo llegue al

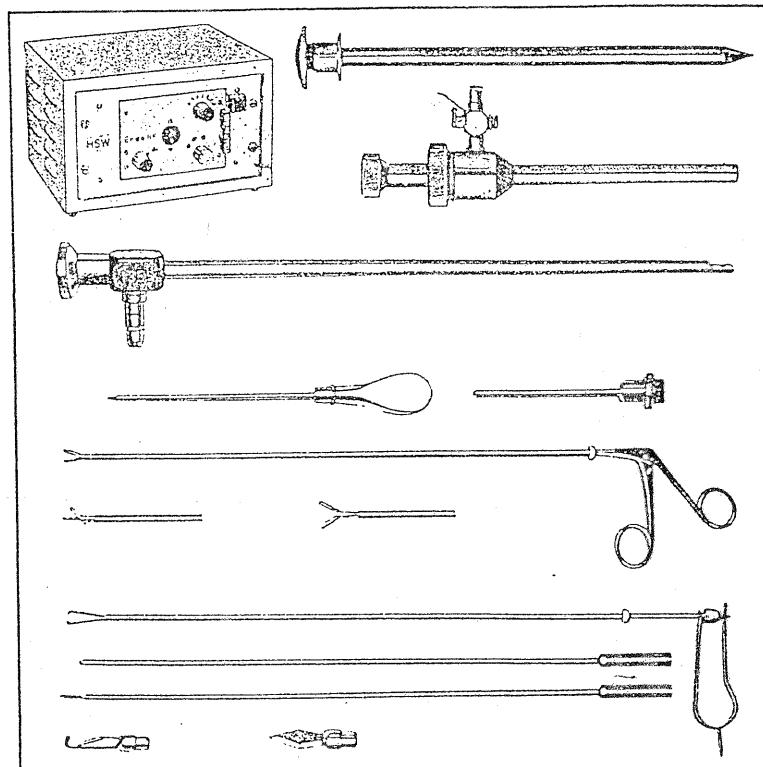


Fig. 5-32. Laparoscopio.

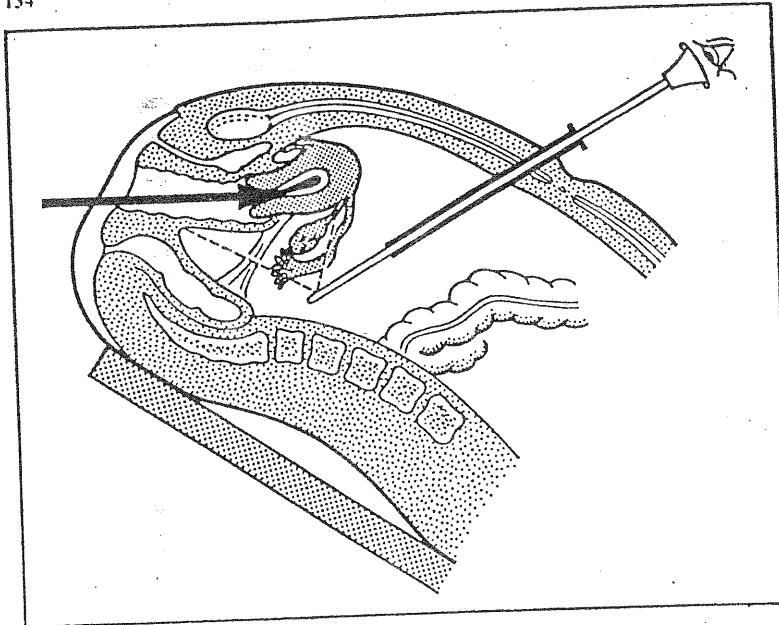


Fig. 5-33. Laparoscopia.

área hepática. Luego se hace una pequeña incisión arqueada en la región periumbilical, por debajo y a la izquierda del ombligo, que comprenda sólo la piel y el tejido celular subcutáneo.

A continuación se introduce el trocar en el celular subcutáneo, y haciéndolo recorrer 2-3 cm en sentido horizontal, en la línea media, se lo cambia de posición para penetrar en el abdomen según un ángulo de 45° en dirección del promontorio. Retirada la pieza punzante del trócar, se introduce el laparoscopio; es conveniente efectuar las observaciones en un ambiente poco iluminado.

Para visualizar mejor los órganos pélvicos o para realizar las intervenciones quirúrgicas posibles por laparoscopia se practica en la línea media (Palmer recomienda el punto de McBurney o el simétrico en el lado izquierdo), por encima del pubis, otra pequeña incisión para introducir por ella en el abdomen inferior el instrumental accesorio necesario.

Terminada la observación, se retira el instrumental y por la cánula del trócar se hace escapar el gas del neumoperitoneo. La brecha se cierra con puntos de seda, agrafas o sutura intradérmica.

Indicaciones. Las indicaciones de la laparoscopia en ginecología son múltiples, tanto diagnósticas como terapéuticas: a) estudio y tratamiento de la esterilidad; b) dolor pélvico agudo o crónico (enfermedad inflamatoria pélvica); c) endometriosis; d) diagnóstico diferencial de masas pélvicas; e) comprobación de hemoperitoneo (diagnóstico y tratamiento del embarazo ectópico); f) investigación de malformaciones genitales congénitas (Rokitansky, Turner, etc.); g) biopsia ová-

rica en trastornos endocrinos; h) esterilización tubaria.

Si bien la laparoscopia no sustituye sino que complementa a otros estudios tradicionales, como la histerosalpingografía o las persuflaciones tubarias, sus principales aplicaciones, que pueden ser diagnósticas o terapéuticas, se encuentran en el área de la *esterilidad*.

Desde el punto de vista diagnóstico permite determinar causas uterinas (miomas, malformaciones congénitas, hipoplasias, etc.); tubarias (salpingitis, adherencias, aglutinación o fimosis de fimbrias, secuelas de enfermedad inflamatoria pélvica, etc.); ováricas (aplasia, esclerosis, enfermedad inflamatoria pélvica, adherencias, endometriosis, etc.) y procesos inflamatorios, infecciosos o no (enfermedad inflamatoria pélvica, endometriosis, varicocele pélvico, embarazo ectópico). En síntesis, en la actualidad constituye un requisito indispensable para el correcto diagnóstico de esterilidad y es mandatario en aquellas pacientes que son candidatas a plásticas tubarias por microcirugía.

Desde el punto de vista terapéutico puede emplearse para la liberación de adherencias, la coagulación de focos endometrióticos, la punción-aspiración de quistes ováricos, la captación de ovocitos para técnicas de fertilización asistida, el tratamiento traslaparoscópico del embarazo ectópico no complicado (menor de 3-7 cm o con menos de 3.000 UI/ml de β -HCG), la extirpación de cuerpos extraños intraabdominales (dispositivos intrauterinos, oblitós u otros) e incluso la práctica de miomectomías, hysterectomías, linfoadenectomías y otras. Cabe mencionar, además,

la esterilización con anillos de Silastic de Yoon o con clips metálicos o de plástico, la coagulación tubaria de Semin y la revisión translaparoscópica (*second look*) después del tratamiento de la endometriosis o de la quimioterapia del cáncer de ovario operado y tratado según lo describen diversos autores.

Contraindicaciones. Son de carácter absoluto o relativo:

1. *Absolutas.* Cualquier patología médica que contraindique la anestesia; distensión abdominal por ileo; colostomía o ileostomía previa; grandes masas abdominales; embarazo avanzado.

2. *Relativas.* Antecedentes de pelviperitonitis; obesidad extrema; hernias diafragmáticas; laparotomías previas múltiples.

Complicaciones. Generalmente se producen en el momento en el que se realiza el neumoperitoneo (inyección subcutánea de gas, enfisema, embolia gaseosa o perforación de una víscera) o bien en la penetración de la pared a ciegas con el trocar (perforación de grandes vasos o de vísceras, hemorragias, hematomas, protrusión del epiplón en la herida umbilical). Quemaduras, lesiones vasculares o viscerales. Infecciones.

Culdoscopy

También llamada *celioscopia vaginal* o *douglascopy*, fue descripta por Decker y difiere de la laparoscopia en que se penetra en la cavidad pélvica a través del fondo del saco vaginal posterior hasta alcanzar el Douglas (fig. 5-34), con la paciente en posición genupectoral.

Las indicaciones y contraindicaciones no difieren sustancialmente de las citadas para la vía abdominal. Es útil a veces en casos de obesidad marcada. Se emplea el mismo equipo que para la vía transabdominal.

Histeroscopia y microcolpolhisteroscopia

La histeroscopia consiste en la exploración visual directa de la cavidad uterina y del conducto endocervical mediante un aparato óptico diseñado por Lindemann y Semin, con ángulo de visión de 160 grados y fibras ópticas que transmiten la luz desde una fuente lumínica semejante a la utilizada en otros procedimientos endoscópicos.

A fin de que la cavidad virtual uterina sea real, es necesario distender su luz, lo cual se logra insuflando CO₂ o por la inyección de líquido (solución de dextrosa al 32% o dextrán 70 al 5%). Esta última va siendo reemplazada cada vez más por la distensión gaseosa, si bien algunos autores señalan que prefieren el medio líquido aduciendo menor o malestar posoperatorio.

Existen diversos modelos y calibres de histeroscopios, que posibilitan su utilización diagnóstica o terapéutica según sea el caso.

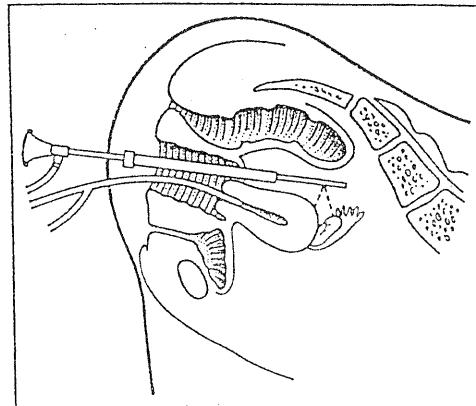


Fig. 5-34. Culdoscopy.

Los modelos más pequeños en grosor, como el *colpomicrohisteroscopio de contacto* de Jaques Hamou, permiten observar y localizar el límite superior de una lesión endocervical en un área por fuera del campo diagnóstico tradicional. El calibre de estos dispositivos es de 4 mm (5 mm con vaina), lo cual hace posible su empleo diagnóstico ambulatorio en consultorio externo con un malestar mínimo para la paciente, sin necesidad de dilatar el canal ni de anestesia general. Además, con un cambio de óptica permite disponer de imágenes de contacto microscópico de hasta 150 aumentos, así como de imágenes panorámicas de 20 aumentos, del canal endocervical, la cavidad y el fondo del útero y los orificios tubarios, junto con un examen detallado del endometrio y de sus aspectos celulares, topografía y patología.

Indicaciones. El procedimiento se emplea con fines diagnósticos o terapéuticos.

1. *Diagnósticos:* a) diagnóstico diferencial de metrorragias; b) evaluación de la mujer infértil; c) control de cirugía reparadora uterina; d) localización de cuerpos extraños intrauterinos (DIU); e) identificación de anomalías en la HSG; f) correcta clasificación de los cánceres de endometrio.

2. *Terapéuticas:* a) extirpación de cuerpos extraños; b) biopsias dirigidas; c) extirpación de miomas submucosos o de pólipos; d) liberación de adherencias o sinequias (síndrome de Ashermann); e) categorización tubaria selectiva o extracción de catéteres; f) esterilización tubaria, etcétera.

Contraindicaciones. Comprenden el embarazo y los casos de perforación uterina de menos de tres semanas.

Complicaciones. Incluyen la posibilidad de lesión cervical o de perforación uterina, de desencadenar una hemorragia y de infección ascendente provocada por el estudio.

Fracasos de la histeroscopia. Los *absolutos* comprenden la estenosis vaginal marcada, la imposibili-

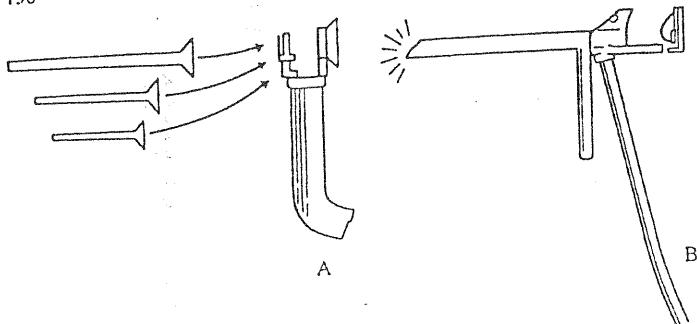


Fig. 5-35. Vaginoscopios. A, de Capriaro; B, de Huber-Hoffmann.

dad de dilatación cervical y la presencia de hemorragias importantes. Los *relativos* incluyen intranquilidad de la paciente, escasa dilatación, dolor intenso y hemorragias.

Vaginoscopia

Es un procedimiento de uso infrecuente que se emplea por lo general en ginecología infantoyjuvenil, en niñas o jovencitas que teniendo himen se presentan con flujo vaginal persistente o hemorragia genital.

Se utiliza el vaginoscopio de Capriaro de camisas intercambiables de 3, 5 y 9 mm con luz incandescente, o el de Huber-Hoffmann de fibra óptica (fig. 5-35).

Las *indicaciones* incluyen: a) flujo persistente (luego del cultivo y tratamiento); b) sospecha de cuerpo extraño intravaginal; c) hemorragia genital en vírgenes; d) sospecha de tumores o malformaciones del tracto genital inferior; e) toma de cultivo del endocervix.

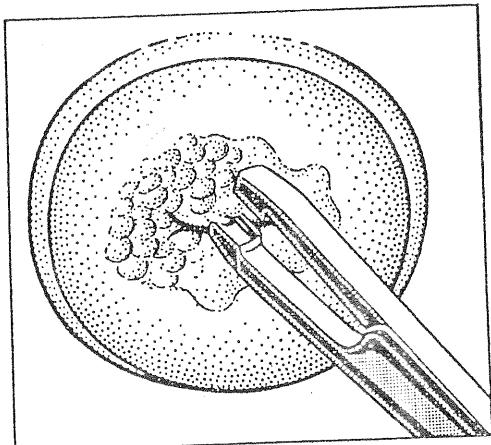


Fig. 5-36. Biopsia cervical.

Se realiza con anestesia local y requiere de gran delicadeza y paciencia, así como de una amplia explicación previa acerca del estudio a realizar a la niña o joven y a su madre.

BIOPSIA

La extirpación de un trozo de tejido vivo y su examen histopatológico o biopsia se efectúa siguiendo procedimientos diversos de acuerdo con la extensión y el sitio donde está ubicada la lesión.

La toma biópsica debe efectuarse, cuando la lesión es visible, en un lugar próximo a sus bordes, de manera que en el material extraído se hallen conjuntamente tejido sano y sospechoso; si el proceso es exuberante, la exérésis se hará donde la infección o los trastornos tróficos sean menos evidentes. La obtención de tejido intracavitario se llevará a cabo por raspado o, según las circunstancias, recurriendo a la biopsia por aspiración.

Biopsia vulvovaginal. Previa anestesia local, se reseca con bisturí, punch sacabocados y tijera, o simplemente con pinza Schubert en el caso de condilomas vulvovaginales por HPV (virus de papiloma humano), un trozo del tejido sospechoso, y con uno o dos puntos se sutura la herida; en la vagina suele bastar con un taponamiento simple o con tópicos de nitratito de plata.

Biopsia del cuello uterino. La toma se hace habitualmente sin anestesia puesto que el cuello es poco sensible. Colocados el espéculo o las valvas, se expone el cuello y se practica la antisepsia de rigor. Los procedimientos biópsicos diferirán según las características de la lesión (fig. 5-36).

a) Cuando se trata de tumores clínicamente maligños, de desarrollo manifiesto, se utilizará una pinza sacabocados (pinza de Faure, de Douay, etcétera.).

b) Si el proceso se extiende en superficie y es de poco espesor, o sea, poco evidente, es aconsejable el empleo de la prueba de Schiller, que limita con precisión las zonas de epitelio normal, o mejor aún la colposcopia para ubicar el sitio donde la lesión es más sospechosa (*biopsia dirigida o selectiva*). En

estos casos se podrán obtener pequeños trozos de tejido con una pinza de Hartmann o similares, raspando su superficie con bisturi o cucharilla cortante (biopsia superficial de Schiller), o mediante la escisión con bisturi.

c) Si la biopsia de la lesión demuestra que se trata de un carcinoma *in situ*, se procederá a la *remoción total del proceso* para su estudio histopatológico exhaustivo; el trozo de cuello que se ha de extraer debe tener *la forma de un cono*, cuya base, exocervical y periorificial, circunscribe a la lesión y su vértice, lleve al orificio interno cervical ("conización"), o si se prefiere, se efectuará la *amputación del cuello* (véase Patología cervical).

d) Para obtener material en caso de que la afección sea endocervical, se emplea una cucharilla fina cortante, una cureta fenestrada de Kevorkian (fig. 5-37), con la cual se practica el raspado del conducto o el *legrado endocervical* (LEC). Este estudio complementario ha cobrado suma importancia últimamente debido al aumento de la incidencia de lesiones cervicales por infección viral causadas por el virus del papiloma humano (HPV).

Biopsia de endometrio. El endometrio, fiel exponente de la función endocrina del ovario, se utiliza para el estudio de esa actividad. Con tal objeto es suficiente la extracción de pequeños trozos que se obtienen con una fina cucharilla cortante, cuyo calibre no requiera la dilatación del conducto cervical (raspado parcial o incompleto), o bien por medio de un histerómetro modificado que lleve una minicureta en su extremo distal. Para estos fines el instrumento más usado es la cánula de Novak (fig. 5-38, A), que cumple su cometido por aspiración.

Es un tubo metálico de 4 mm de diámetro, incurvado en un extremo cerrado y romo, que presenta en la concavidad de su incurvación una abertura alargada finamente dentada; su otro extremo, abierto, permite la adaptación de una jeringa, con la cual se efectuará la succión.

Tomadas las precauciones ordinarias, se introduce la cánula hasta el fondo de la cavidad uterina, apoyando su borde cortante contra una de las paredes; luego se acopla la jeringa y se retira lentamente la cánula, al tiempo que se va efectuando la aspiración del endometrio desprendido (fig. 5-38, B).

Mediante un movimiento circular se pueden hacer varias tomas en sitios distintos.

Cuando se sospecha la existencia de un proceso endometrial maligno o en caso de hemorragia uterina de diversa índole (particularmente en la posmenopausia), así como para eliminar de la cavidad restos ovulares, se ha de practicar el *raspado o curetagé*.

Interpretación del ciclo endometrial en la biopsia del endometrio

Las modificaciones cíclicas descritas ocurren de

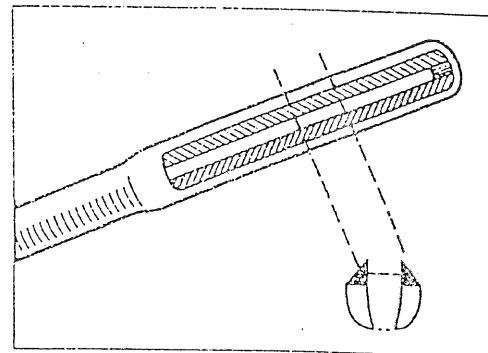


Fig. 5-37. Cureta de Kevorkian para legrado endocervical (LEC).

una manera similar en toda la extensión de la mucosa; por lo tanto, la toma biopsica lineal puede considerarse representativa de lo que está ocurriendo histológicamente en todo el endometrio en el momento en que se efectuó.

Las modificaciones durante la fase estrogénica no presentan, como se ha visto, características diferenciales que permitan establecer un "fechado histológico" del endometrio durante esa fase y sólo puede hablarse de comienzo, mitad y final de la fase proliferativa. Cuando se prolonga algunos días la fase proliferativa por retraso de la ruptura folícular, el proceso histológico del endometrio no presenta diferencias importantes con el cuadro habitual.

En cambio, durante la fase progesteracional las modificaciones tienen diferencias diarias que permiten determinar una "fecha histológica"; sin embar-

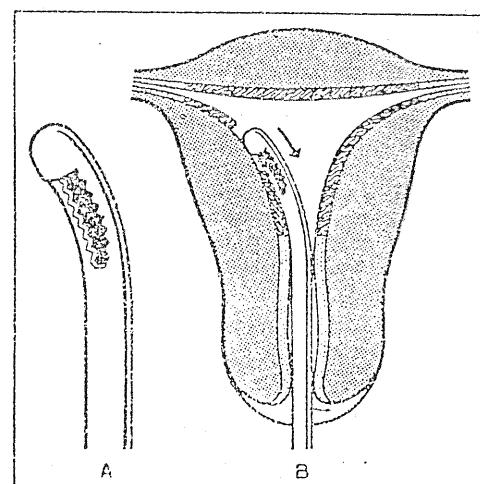


Fig. 5-38. Cánula de Novak para biopsia endometrial.

go, debe aclararse que las modificaciones descritas durante la fase progestacional para cada día corresponden, más que al día del ciclo mencionado, a días posovulatorios. Así, la vacuola subnuclear del día 17º corresponde con más exactitud al 3er. día posovulatorio, y la iniciación de la transformación precidual o decíduoide descrita en el día 23º-24º ocurre en realidad en el 9º-10º día posovulatorio. Ello se debe a que *a partir del comienzo de la acción progestacional* los cambios se suceden con una cronología rígida y no con la elasticidad observada durante la fase proliferativa. Este hecho tiene importancia, ya que una disparidad entre el momento real del ciclo en que se tomó la biopsia y la fecha histológica sería atribuible a un retraso o un adelanto en la fecha de ovulación; de ese modo, si en una biopsia obtenida el día 24º del ciclo se observa el aspecto histológico correspondiente al 18º, ello significa que la paciente está realmente en su cuarto día posovulatorio, es decir que ha ovulado el día 20º del ciclo en lugar del 14º, lo cual tiene valor, por ejemplo, en el diagnóstico de una fase progestacional corta en una paciente con ciclos aparentemente normales.

De la descripción del ciclo endometrial se desprende de que el momento de elección para la toma biopsica, a fin de determinar el estado funcional, deberá ser durante la segunda mitad del ciclo, lo más avanzado posible en él, para poder encontrar el mayor desarrollo de las características de la acción progestacional que permita evaluarla.

En estos términos la fecha ideal se encuentra entre los días 23º y 25º; la elección de una fecha posterior tiene la desventaja de que en el caso de producirse un ocasional adelanto de la menstruación habría que esperar el próximo ciclo para efectuar el estudio.

La toma biopsica intramenstrual, preconizada por algunos autores para evitar el riesgo de malograrse un posible embarazo producido en ese ciclo, presenta el inconveniente de que ofrece un material a veces muy alterado por necrosis y hemorragia, que aun cuando en la mayoría de los casos permite determinar si se trata de un endometrio secretorio en disgregación menstrual o un endometrio proliferativo en disgregación seudomenstrual, impide en cambio apreciar mayores detalles en cuanto a su adecuación a la acción progestacional o descartar un proceso inflamatorio específico o inespecífico.

RASPADO UTERINO

La extracción de la mucosa que reviste la cavidad uterina y el conducto cervical con un fin diagnóstico o terapéutico se denomina raspado uterino.

El raspado puede ser explorador o evacuador.

a) *El raspado explorador debe ser completo (o total) y fraccionado.* Completo, porque en él se incluye el conducto cervical y la cavidad uterina; frac-

cionado, porque el material del cuello se obtiene separadamente del de la cavidad endometrial y se envía en frascos separados al patólogo para ubicar el sitio preciso de la lesión, información de suma importancia para el tratamiento de los procesos malignos y su pronóstico.

La sospecha de embarazo y las infecciones agudas o subagudas de los órganos genitales y del peritoneo pelviano son contraindicaciones del raspado explorador. Como ya hemos referido, el raspado es *incompleto (o parcial)* cuando se limita a obtener sólo algunas muestras de endometrio para un estudio indirecto del estado funcional del ovario.

b) *El raspado es evacuador* si se utiliza para eliminar restos ovulares retenidos en la cavidad uterina cuando han fracasado los ocitócicos. En estas condiciones el raspado se circunscribe a la evacuación de esa cavidad. Su técnica es igual a la del raspado explorador, exceptuando el tiempo endocervical. El material obtenido debe ser siempre enviado para su estudio histopatológico a fin de descubrir posibles alteraciones trofoblásticas.

La evacuación cavitaria puede efectuarse también por *aspiración intrauterina*, de manera especial en caso de aborto infectado o mola hidatiforme (véase Aborto).

Técnica de raspado uterino. Como medida preliminar debe evaciarse la vejiga y hacerse un cuidadoso examen genital para reconocer el tamaño, la forma y la posición del útero.

La anestesia general o regional es necesaria, pues la adecuada dilatación del orificio interno cervical suele ser muy dolorosa. Después de efectuar la antisepsia de las zonas pudendas, vagina y cérvix, se coloca un espéculo o valvas para exponer el hocico de tenca, que se toma con una pinza erina por su labio anterior o posterior, según convenga, y se tracciona hacia la vulva para enderezar el ángulo cervicorporal y evitar el desplazamiento del útero durante la maniobra.

El raspado uterino completo incluye los siguientes tiempos:

1. *Histerometria.* Informa acerca de la longitud y dirección de la cavidad uterina, así como de sus posibles anomalías. Se tomarán las precauciones necesarias para evitar la perforación de la matriz.

2. *Raspado del endocérrix.* Se efectúa con una cucharilla cortante de Sims, de pequeño calibre (Nº 2 o 3), que no debe penetrar más allá del orificio interno del cérvix. El material extraído es por lo general escaso; se lo recoge en una gasa limpia (fig. 5-39).

3. *Dilatación del orificio interno cervical.* Se logra habitualmente por medio de bujías de Hegar. Estas son tallos metálicos de punta roma y diámetro progresivamente mayor, que se numeran según una escala (Charrière). Se comienza introduciendo en el conducto cervical una bujía de pequeño calibre, Nº 2 o 3, que generalmente pasa sin dificultad (fig. 5-40, A).

Con una presión moderada pero sostenida se la hace franquear el orificio cervical dejándola colocada unos segundos y luego se la sustituye por la siguiente en el orden numérico, hasta llegar a la Nº 8, con lo cual se alcanza una dilatación suficiente para el paso a la cavidad uterina de una cucharilla de raspado (*cucharilla fenestrada de Sims*) de mediano tamaño.

4. *Raspado del endometrio.* Se introduce con cuidado la cucharilla hasta el fondo uterino y luego, apoyando con suavidad su borde cortante sobre la cara anterior, se raspa desde el fondo hasta el istmo. Posteriormente se hace girar la cucharilla y se continúa raspando en forma ordenada el borde izquierdo, la cara posterior y el borde derecho, para hacerlo finalmente en el fondo y cuernos uterinos (fig. 5-40, A, B, C, D).

El material desprendido, en una cantidad que depende del tipo de lesión y del estado trófico del endometrio, se va depositando en la valva posterior del espéculo, desde donde se lo toma sobre una gasa para ser examinado. El producto que se obtiene del raspa-

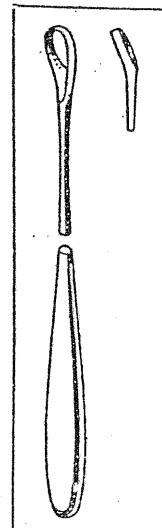


Fig. 5-39. Cureta fenestrada

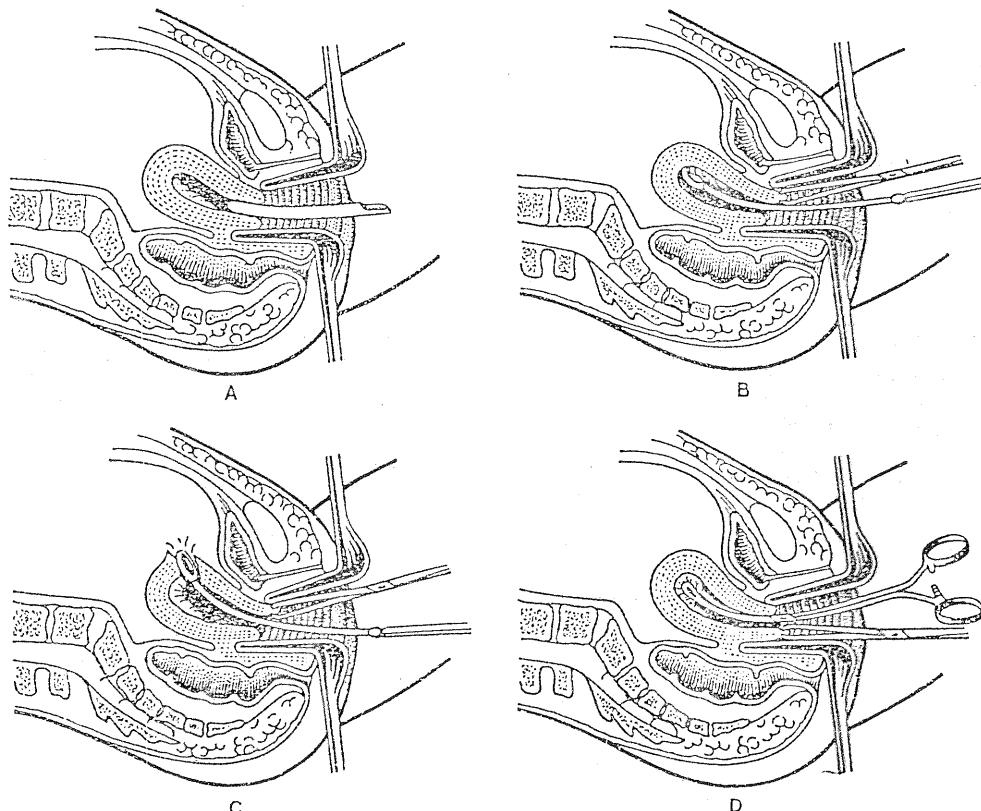


Fig. 5-40. Técnica del raspado endometrial. A, dilatación con bujías de Hegar; B, raspado con cureta; C, accidente que puede ocurrir durante el raspado (perforación uterina); D, extracción con pinzas de restos ovulares o de un pólip.

do fraccionado se coloca en frascos separados, individualizando su procedencia; como fijador se emplea una solución de formol al 10% u otras, según la preferencia del patólogo que lo ha de estudiar. Terminada la intervención, la enferma permanecerá en observación 1 o 2 días.

Precauciones. El raspado se debe hacer con relativa suavidad, no tanta como para que resulte insuficiente, ni con demasiada vehemencia como para eliminar la capa basal donde se regenera el endometrio. Es de mala práctica esperar el "grito uterino" para dar por terminado el raspado, pues cuando se tiene la sensación de rær una superficie más rígida y granulosa es porque se está raspando el miometrio, cuyas secuelas son la amenorrea y sinequias uterinas. Cuando se comprueba que los tejidos son muy friables, probablemente malignos, no es necesaria la remoción de toda la mucosa uterina, ya que se corre el riesgo de perforar el útero (fig. 5-40, C).

En las pacientes ancianas el espesor del endometrio es mínimo y suele ser difícil obtener material en cantidad suficiente; no se debe insistir dada la delgadez de las paredes de la matriz que facilitan los accidentes.

Si a pesar de los cuidados se perfora el útero, el instrumento causante (histerómetro, bujía, o lo más a menudo, la cucharilla) se introduce profundamente sin resistencia; en tal caso, la paciente será sometida a rigurosa observación, sobre todo si al practicarse el raspado en sí no se reconoce de inmediato el accidente, por el peligro de hemorragia, infección o perforación de órganos huecos vecinos. La paciente permanecerá en cama, se controlará la temperatura y el estado del abdomen y se administrarán antibióticos.

Por lo general, si la perforación es pequeña, cura espontáneamente, pero si aparecen complicaciones, se procederá a la laparotomía.

5. **Exploración endocavitaria.** Es posible que los pólipos intracavitarios, especialmente los que tienen pedúnculo largo, escapen a la cucharilla y pasen inadvertidos. Al terminar un raspado conviene introducir cerrada en la cavidad uterina una pinza fenestrada y luego entreabrirla y cerrarla varias veces intentando apresar el presunto póliplo (fig. 5-40, D).

Igual maniobra se efectúa antes del raspado cuando se trata de restos ovulares retenidos.

RADIOLOGIA GINECOLOGICA

Los aportes de la radiología en el campo del diagnóstico ginecológico son de suma importancia, ya que muchos procesos con manifestaciones confusas son aclarados gracias a su ayuda.

Histerosalpingografía

La introducción de sustancias radioopacas en la cavidad uterina y las trompas permite su visualiza-

ción radiológica, así como la del peritoneo pelviano perigenital. De esta manera se registra la normalidad de los órganos mencionados o sus alteraciones.

El instrumental que se emplea es variado. En nuestro país se usa de preferencia la cánula de Risolia, que en un extremo lleva una pieza cónica que se adapta perfectamente al conducto cervical y en el otro se acopla una jeringa portadora de la sustancia de contraste.

De igual manera, la cánula de Rubin es de uso frecuente y difiere de la anterior porque posee una Olivera de goma regulable que permite penetrar profundamente en el canal sin dañarlo y con mejor tolerancia por parte de la paciente.

Los medios radioopacos son de dos tipos: a) oleosos, aceites yodados al 10, 25 y 50% (Lipiodol, Iodolipol, Hipaque, Telebrix, etc.) y b) hidrosolubles, soluciones acuosas de sales orgánicas de yodo (Nosyilan, Perabrodil). Los medios oleosos dan imágenes fugaces, pero son mejor tolerados por el organismo.

La histerosalpingografía debe hacerse entre el 7º y el 12º día del ciclo para evitar el inconveniente de la escasa reepitelización del endometrio o, por el contrario, de una mucosa engrosada que pueda dificultar el pasaje de la sustancia opaca por los orificios tubarios.

No es necesaria la administración previa de sedantes ni de anestesia.

En las radiografías frontales (fig. 5-41) la cavidad uterina se presenta como un triángulo invertido en el cual el vértice corresponde al orificio interno del cuello y se continúa con el conducto cervical, en forma de huso, que a veces muestra sus bordes cerrados por los pliegues del árbol de la vida.

Saliendo de los ángulos superiores de la cavidad uterina, se visualizan las trompas como trazos ondulados o flexuosos que se ensanchan en la parte distal y, fuera de ellas, la sustancia radioopaca esparsa en el peritoneo pelviano. Es de hacer notar que los cuernos uterinos no se continúan en los finos conductos tubarios en forma progresiva, sino que presentan un corte neto y luego una formación pequeña, más o menos triangular, el *cono pretubárico*.

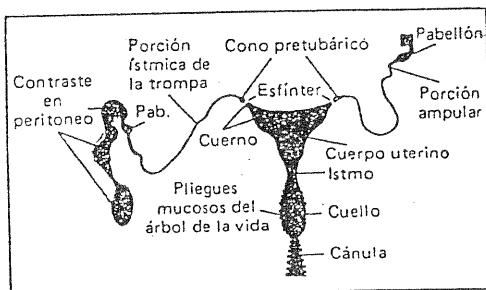


Fig. 5-41. Representación esquemática de una histerosalpingografía normal.

Las vistas de perfil muestran la cavidad uterina piriforme y la flexión cervicocorporal.

Si se ha empleado el aceite yodado como material contrastante, a las 24 horas siguientes se efectuará, siempre que se desee estudiar la permeabilidad tubaria, otra radiografía pelviana directa (prueba de Cotte) (fig. 5-42); en caso positivo, se comprueba la presencia de la sustancia opaca entre las asas intestinales; en cambio, si es negativa, esa imagen estará ausente.

En numerosos procesos ginecológicos está indicada la histerosalpingografía. En los capítulos respectivos describiremos las imágenes radiológicas anormales que los destacan. Por ahora, bástenos decir que su empleo es de fundamental importancia en el diagnóstico de la permeabilidad tubaria, malformaciones uterinas y adherencias intrauterinas (sinequias); de utilidad en el diagnóstico de pólipos endometriales, casos dudosos de mioma uterino, tuberculosis genital, y a veces, en la endometriosis interna.

La difusión masiva de métodos inciertos como la ecografía o la visualización directa de los órganos internos mediante el uso de la laparoscopia ha desplazado a los estudios radiográficos.

Contraindicaciones. La histerosalpingografía no debe efectuarse en las siguientes circunstancias: a) cuando se sospecha la existencia de tumores malignos uteroanexiales; b) en caso de hemorragias uterinas; c) inmediatamente después de un raspado; d) durante el embarazo; e) mientras se hallen en actividad procesos inflamatorios uteroanexiales.

Riesgos. Si no se toman en cuenta las contraindicaciones o si la técnica empleada no es correcta, pueden suceder complicaciones o accidentes, a saber:

a) Infecciones uteroanexiales, por reactivación de procesos existentes o por infección ascendente. Son las más comunes.

b) Inyecciones intravasculares y embolias pulmonares (por lo general de poca importancia).

c) Salpingitis y peritonitis químicas.

d) Diseminación de células cancerosas en caso de tumores malignos endometriales ignorados (reitera-

mos que su conocimiento o sospecha contraíndica el procedimiento).

e) Accidentes mecánicos (son excepcionales). Rotura tubaria por excesiva presión o perforación uterina por mala colocación de la cánula.

La histerosalpingografía puede asociarse a otros procedimientos radiográficos.

Neumopelvigráfia

Es la radiografía de los órganos pelvianos después de la distensión gaseosa de la cavidad abdominal (neumoperitoneo) con el fin de destacar su contorno. La introducción de aire o de otros gases en la cavidad peritoneal con el fin de facilitar el estudio radiológico data de 1912 y su empleo en ginecología, de 1918 (Goetze).

En casos normales, la neumopelvigráfia muestra dentro del marco óseo pelviano a los órganos en él contenidos, bien delimitados por el contraste que produce el gas inyectado (fig. 5-43).

El útero se visualiza como una sombra ovoidea de eje mayor transversal, en cuyo interior se halla otra más densa que corresponde a la superposición del cuello en la del cuerpo uterino. Partiendo de ambos lados del útero se ven dos cordones, uno dirigido en sentido transversal y otro hacia fuera y adelante, imágenes que corresponden a las trompas y ligamentos redondos. Los ovarios se ven como sombras, también ovoides, vecinas al reborde óseo; la suma de las áreas de ambas sombras debe ser inferior a la del útero. En pacientes delgadas a veces se individualizan los ligamentos umbilicales e infundibulopélvicos.

Los accidentes que se han descrito son el enfisema subcutáneo, la punción de intestino o de vasos sanguíneos, la embolia gaseosa, etc., provocados por defecto de la técnica.

Indicaciones. El procedimiento, que se indicaba antes para apreciar el volumen ovárico y la existencia o no de malformaciones, ha sido relegado en la actualidad por el uso de los ultrasonidos y de la lapa-

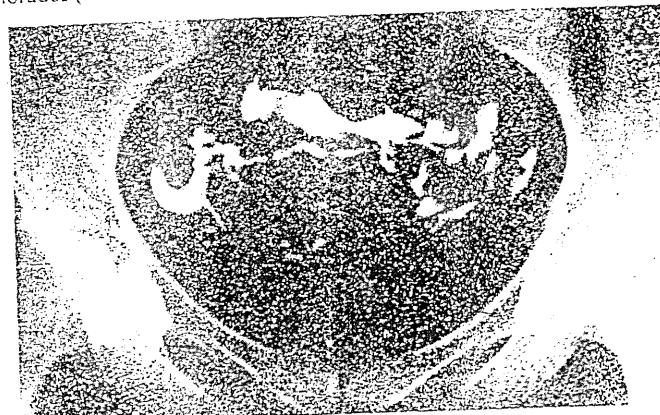


Fig. 5-42. Prueba de Cotte.

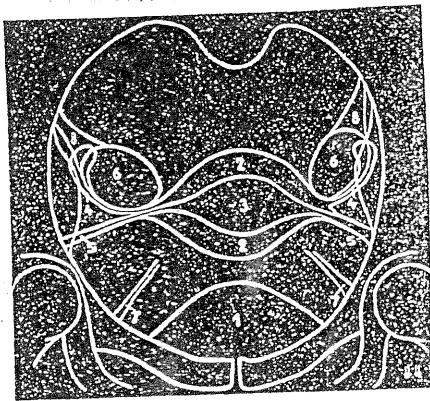


Fig. 5-43. Representación esquemática de una neumopelvigráfica normal. 1. vejiga; 2. cuerpo uterino; 3. proyección del cuello sobre el cuerpo; 4. trompas; 5. ligamentos redondos; 6. ovarios; 7. ligamentos umbilicales; 8. ligamentos suspensores del ovario.

roscopia. Las mismas consideraciones son válidas respecto de la ginecografía, método en el cual la neumopelvigráfia se asocia a la histerosalpingografía, y que se utilizaba en épocas anteriores para el estudio de las malformaciones.

Radiografía directa pélviana

Se recurre a ella en casos muy particulares, como cuando se sospecha un teratoma ovárico maduro, oportunidad en la cual se podrán reconocer piezas óseas o dentarias (signo de Wilms), la mayor transparencia tumoral producida por su elevado contenido



Fig. 5-44. Linfografía normal.

de grasa (signo de Odquist y Laurell) y el contorno quístico (signo de Eideken).

Por este medio también se podrán apreciar imágenes del esqueleto fetal o de calcificaciones (miomas, ganglios) o bien cuerpos extraños (perdidos en intervenciones quirúrgicas o en maniobras abortivas, o dispositivos intrauterinos que perforando el útero migran a la pelvis o al abdomen, etcétera.).

La imagen de migas de pan, característica del fecaloma, presta su ayuda en el diagnóstico diferencial con tumores ováricos.

Angiografía pélviana

El estudio radiológico de los sistemas vasculares pélvianos comprende la arteriografía, flebografía y linfografía. Son métodos poco empleados en ginecología, particularmente los dos primeros.

La *linfografía pélviana* tiene por finalidad conocer el estado de indemnidad o de invasión de los ganglios linfáticos en caso de cáncer genital. El procedimiento más empleado actualmente consiste en inyectar en el dorso de cada pie, sobre el primer espacio interdigital, una sustancia colorante para individualizar las vías linfáticas, lo que se obtiene a los 15 minutos. Luego se efectúa una incisión cutánea transversal, con anestesia local, eligiéndose el linfático que por su calibre permita la introducción de una aguja fina prolongada por un catéter que se acopla con el del lado opuesto, que a su vez se conecta a una jeringa que contiene 10-15 ml de aceite yodado extrafluido al 38%. La sustancia opaca se inyecta muy lentamente; ésta permanecerá retenida en los ganglios mucho tiempo, durante varios meses, no así en los vasos linfáticos; de ahí que sea conveniente la toma de la radiografía 24-48 horas después de la inyección para obtener imágenes más nítidas (fig. 5-44).

La linfografía también se puede efectuar mediante otras técnicas; por ejemplo, utilizando el Tc^{99} (técnico) y la gammacámara computarizada.

Las características del ganglio linfático con infiltración carcinomatosa son: la irregularidad de su contorno, defectos de relleno (imágenes lacunares, aspecto apolillado), falta de captación del medio opaco, que se reconoce por la dilatación de los vasos aferentes y circulación colateral. Pero con cierta frecuencia las imágenes no son ilustrativas y conducen a confusión; de ahí su valor relativo, más aún desde el momento en que el mejoramiento de las imágenes de estudios como la tomografía axial computada (TAC) o la resonancia nuclear magnética (RNM) ha permitido visualizar tales estructuras retroperitoneales en forma menos cruenta para la paciente.

Otros exámenes radiológicos

El estudio del aparato urinario en cuanto a sus relaciones con los órganos genitales interesa al ginecólogo. Las investigaciones acerca de la patogenia

de la incontinencia urinaria de esfuerzo han contado en la radiología con un gran aliado.

La *uretrocistografía* permite el conocimiento de la perturbación de las relaciones anatómicas.

La *urografía excretora* es importante en casos de neoplasias genitales para detectar su repercusión en las vías excretoras urinarias. El estudio radiográfico del trayecto intestinal coopera en el diagnóstico diferencial de algunas tumoraciones pelvianas.

La *radiografía de la columna lumbosacra* revelará en alguna oportunidad la existencia de una espina bifida oculta en relación con la incontinencia urinaria y lesiones articulares en caso de algias pelvianas de etiología incierta.

ECOGRAFIA

La ecografía es un método complementario de diagnóstico y en ciertos casos de la terapéutica. Se basa en la captación de ecos generados por la reflexión de ultrasonidos y su representación en la pantalla de un osciloscopio o monitor cuando atraviesan estructuras de diferentes características.

Los ultrasonidos, como formas del sonido, son ondas de vibración mecánica que se propagan por la interacción de partículas del medio a través del cual viajan. De ello se deduce que el grado de cohesión entre las partículas de dicho medio determina la velocidad de propagación de un sonido en ese medio dado, velocidad que es máxima en un medio sólido y nula en el vacío; por ejemplo: es de 5.000 m/seg en el metal; de 4.000 m/seg en el hueso, de aproximadamente 1.550 m/seg en la mayoría de los tejidos blandos y de 330 m/seg en el aire. La frecuencia a la cual las partículas de un medio vibran se expresa en ciclos por segundo o hertz (Hz). El sonido audible para el oído humano oscila entre 16 y 20.000 Hz, mientras que, por encima de esta frecuencia, se encuentran los ultrasonidos. Las frecuencias empleadas en medicina van de 1 a 15 megahertz (MHz), o sea, de 1.000.000 a 15.000.000 de ciclos por segundo.

Elementos como frecuencia, divergencia, longitud de onda de un ultrasonido, son de gran importancia para el poder resolutivo de un ecógrafo y consecuentemente para la calidad de su imagen, la cual influirá decididamente en el informe, pero que escapan al análisis de este texto. Sólo cabe destacar que la intensidad (o energía sónica medida por cm^2 de superficie y por segundo, en watts, de los ultrasonidos) utilizada para diagnóstico médico ($0,001 \text{ w/cm}^2$) es aproximadamente 1.000 veces menor que la empleada con fines terapéuticos y 10.000 veces inferior a la de uso quirúrgico (mayor de 10 w/cm^2), y por lo tanto es inocua. Esta absoluta inocuidad le otorga un lugar indiscutible en el diagnóstico ginecológico, en el cual debe competir con otros métodos más sofisticados, costosos y complejos como la tomografía computada, la

resonancia nuclear magnética o la laparoscopia, que suelen brindar a veces mejor información.

Una vez emitido por el transductor (fuente emisora-receptora), el haz de ultrasonido se propaga por los tejidos sufriendo una atenuación progresiva. Según sea el grado de captación (absorción) por los tejidos o la forma en que sea reflejado, se determinará la necesidad de cambiar la intensidad de emisión-recepción y la frecuencia del transductor a utilizar para el tejido que debe ser analizado (2 MHz; 3,5 MHz; 5 MHz; 7 MHz; etc.). Esto implica la necesidad de contar con distintos tipos de transductores adecuados al medio, objeto del estudio, existiendo entonces los de uso externo (abdominal, tiroideo, mamario, ocular, transfontanelar, etc.) y los internos (transvaginal, transrectal o de reducido tamaño para empleo intraoperatorio abdominal).

En el área específica de la ginecología, la ecografía transvaginal, en contraste con la tradicional ultrasonografía abdominal, tiene la ventaja de que la imagen no se altera por el contenido gaseoso del intestino (lo que evita la necesidad de dietas, medicación o enemas previos), no necesita relleno vesical (retencción que habitualmente molesta a la paciente) y la imagen no se modifica por la interferencia de cicatrices abdominales, obesidad o un útero en retroversión-soflexión de la paciente. La posición del transductor, cercana al útero y anexos, permite el uso de altas frecuencias, lo cual produce una mejor resolución de la imagen ultrasónica. Debido al hecho de que las ondas de sonido se atenúan en los tejidos, su aplicación se limita a la visualización de los órganos pelvianos, pero por lo mismo es considerablemente superior a la vía transabdominal para el diagnóstico de determinadas situaciones: estudio o monitoreo de la ovulación, diagnóstico precoz del embarazo ectópico u ortotópico inicial, endometriosis, estudio del endometrio y de formaciones intramiotrietales con lesiones líquidas, cáncer de cuello, etcétera.

Existen diferentes tipos de ecografías. La *ecografía estática* no permite la identificación de estructuras anatómicas en movimiento, mientras que la *dinámica* sí. Además las ecografías pueden ser lineales o sectoriales, según la forma de emisión-recepción de los ultrasonidos. Estos, a su vez, son analizados por una computadora que procesa la información y la envía a un monitor en distintas formas. Según estos criterios se determinan los modos A, B y M, con distintas aplicaciones y utilidades específicas:

1. *Modo A* (amplitud). Muestra un trazado de espigas que representan ecos de distinta amplitud y distancia, según el tejido que encuentre. Tiene aplicación en ecografía del SNC y en la localización de las profundidades de tejidos y sus características de densidad (poco usada actualmente).

2. *Modo B* (brillo). A diferencia del anterior, es bidimensional y permite establecer una escala de gri-

ses. El modo B dinámico es llamado de "tiempo real", dado que se evidencia en el monitor como una imagen de estructuras en movimiento. Su mayor aplicación es la evaluación abdominal.

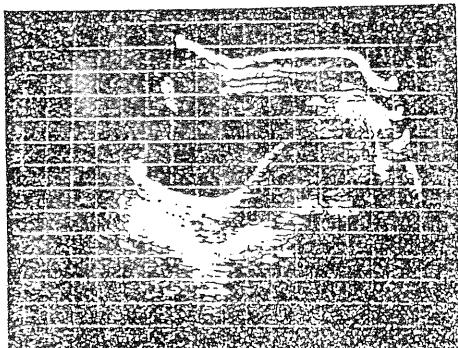
3. *Modo M* (movimiento). Es semejante al anterior, pero con registro de tiempo, por lo que la proyección de las estructuras en una pantalla en movimiento determina líneas rectas en las estructuras quietas y onduladas en las móviles. De uso en ecocardiografía.

Ecodoppler. En la década del 80 los diagnósticos basados en la información morfológica a partir de la alta resolución en imágenes se vieron ampliados por la necesidad de obtener una información detallada acerca de las características del flujo vascular. La creación del Doppler color pulsado, que inicialmente se aplicó casi exclusivamente en el área cardiovascular, se fue extendiendo progresivamente a otros campos del diagnóstico por imágenes. Llegó así al área de obstetricia para la evaluación del flujo fetoplacentario y sus anomalías, desde donde se ampliaron sus indicaciones a la ginecología en relación con la vascularización uterina y las alteraciones que en ella se producen con repercusión en el trofismo y el desarrollo del endometrio y el miometrio, así como de los ovarios y anexos.

Utilidad de la ecografía

Estos métodos revelan imágenes *ecogénicas* o refringentes con respecto al tejido circundante (ejemplo: hueso, calcificaciones, litiasis), que reflejan totalmente el ultrasonido dando un cono de sombra acústica por detrás de ellos, y también imágenes *hipoecogénicas*, que reflejan menor cantidad de ecos internos que los tejidos vecinos (hematomas, abscessos, quistes endometrióticos, miomas reblandecidos, etc.) y *aneccogénicas*, que no reflejan ecos internos (ejemplo: quistes simples de ovario, de mama, etc.). Estas últimas suelen tener refuerzos de ecos en la pared posterior.

Por lo tanto, la ecografía es de utilidad ginecológica para la exploración de útero y ovario (fig. 5-45).



de alteraciones de la estética genital y el desarrollo uterino y úteros hipoplásicos, globulosos, bicornes, etc.), de la patología del útero (tumores quísticos, benignos y malignos, hidro o piosálpinx, ascitis, embarazo ectópico, etc.) y de la mama en caso de niñas o jóvenes en las cuales el examen mamográfico de una mama densa y radioopaca no aporta datos.

Con el desarrollo de instrumentos ecográficos modernos equipados con transductores transvaginales, se puede obtener un diagnóstico precoz de la gestación, así como de su evolución. Clásicamente, el ultrasonido por vía transabdominal (o transvesical) permite visualizar un saco gestacional a las 5 semanas, el saco vitelino a las 6 semanas, y la presencia de un embrión con actividad cardíaca a las 7 semanas según la última menstruación. Si se utiliza un transductor vaginal, que posee mayor frecuencia (y con el que se alcanza mejor definición), podemos obtener la misma información, pero una semana antes; o sea que a las 4 semanas es posible ver el saco gestacional, a las 5 el saco vitelino, y a las 6 el embrión con actividad cardíaca. Un saco gestacional se caracteriza en la ultrasonografía por pequeñas colecciones líquidas (líquido coriônico) rodeadas por un anillo de espesor uniforme de ecos de amplitud moderada (que se originan en las vellosidades coriônicas en desarrollo), y signo de la "doble burbuja" (saco vitelino + saco amniótico).

Como el saco gestacional temprano es elíptico y puede ser distorsionado por presión secundaria a las contracciones miometriales o por miomas, lo más importante es juzgar el tamaño del saco estimando su diámetro medio (equivalente a la longitud, el ancho y la altura, dividido por tres).

Por otro lado, hay una variedad de otras entidades que pueden determinar colecciones intrauterinas de líquido de aspecto similar al de los sacos gestacionales tempranos. Estas son: hemorragias, endometritis, quistes endometriales, estenosis cervical y el saco seudogestacional del embarazo ectópico, entre otros, siendo este último el único caso en el que se detectarán niveles séricos de β -HCG.

En el caso de nódulos, se ubica entre los métodos

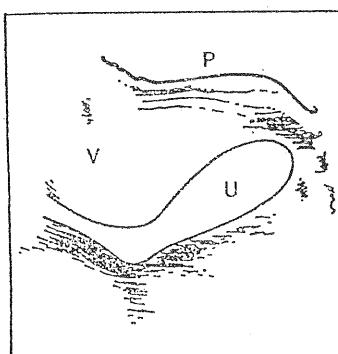


Fig. 5-45. Ecografía ginecológica normal. P, pared abdominal; V, vejiga; U, útero.

de elección con una especificidad del 85% y una sensibilidad del 82% (menor que la TAC), pero permitiendo definir la naturaleza líquida o sólida de estas formaciones. Si bien su costo relativamente bajo y su fácil realización lo hacen accesible y ventajoso, como método de diagnóstico por imágenes tiene la característica de ser operador-dependiente, por lo cual los resultados pueden variar sensiblemente de un centro a otro.

TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADA (TAC)

Constituye un método muy eficaz de diagnóstico radiológico y probablemente es, excluyendo la radiología convencional, uno de los más empleados en ginecología oncológica.

Su aplicación habitual en ginecología está relacionada con el estudio de la cavidad abdominal y la pelvis para la evaluación de tumores pelvianos o metástasis (localmente en el retroperitoneo o en el hígado o distantes en cerebro, pulmón, etcétera.).

Con respecto a la evaluación hepática, si bien es más costosa que los ultrasonidos y la medicina nuclear, es un método altamente sensible (90%) y específico (80%), aunque su sensibilidad se reduce en la patología de tipo infiltrativo. En cambio, es el mejor método cuando el tumor produce metástasis nodulares.

Con respecto a la evaluación del retroperitoneo, si éste se observa comprometido en una TAC o una linfografía es posible que la cirugía quede descartada. No obstante, estos métodos no aseguran indemnidad ganglionar en caso de ser negativos (15% de falsos negativos) (Sporn).

En el cáncer de cuello uterino, endometrio u ovario, la TAC compite con la linfografía para el estudio del retroperitoneo, sumando la ventaja de que permite evaluar en ciertos casos la extensión local y el control del tratamiento.

Técnica. Se obtiene con rayos X, un detector de rayos X y un ordenador o computadora que produce imágenes similares a radiografías del cuerpo. Los tomógrafos rotativos de detectores múltiples 200-600 y 300-1.000, y de rastreo de 1 a 8 segundos (3^a y 4^a generación), son los de mayor difusión actualmente ya que permiten reducir al mínimo los artefactos de movimiento en las imágenes, debidos a respiración, peristaltismo o latidos cardíacos. Pueden realizar cortes de distintos grosores pero habitualmente son de 10 mm. Normalmente estos cortes son perpendiculares al eje mayor del cuerpo, lo que da por resultado imágenes de secciones transaxiales que se evalúan en secuencia (fig. 5-46).

Al igual que una radiografía de cualquier otra parte del organismo, las variaciones de densidad en los tejidos se evidencian en escalas de grises, blanco y negro o también en color. De tal forma las estructu-

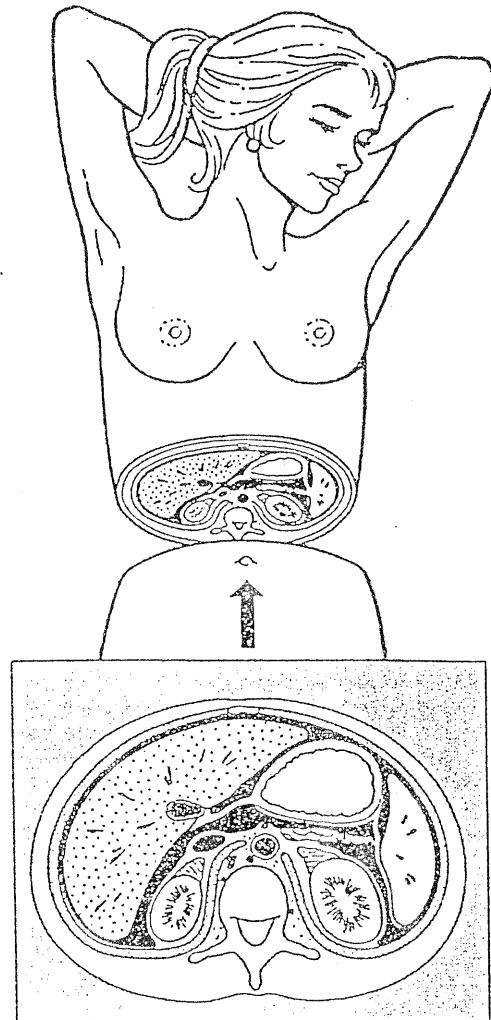


Fig. 5-46. Esquema de los cortes transaxiales en un estudio tomográfico.

ras que contengan aire generalmente serán negras; la grasa, gris oscura; los líquidos o tejidos de color gris, y los huesos o sustancias de contraste de color blanco.

El valor de las densidades (que representa la medida de atenuación de los tejidos a evaluar), se encuentra en relación lineal directa con el coeficiente de atenuación. Los tomógrafos están calibrados de forma tal que el valor de densidad del agua es cero y del aire es -1.000. El valor de absorción de otros tejidos del organismo se expresa en relación con esta escala que se denomina de unidades Hounsfield (UH). El valor de densidad es, por lo tanto, una unidad ar-

bitaria y representa un coeficiente lineal de absorción relativa.

RESONANCIA NUCLEAR MAGNETICA

La obtención de imágenes por el método de resonancia nuclear magnética (RNM) se basa en la representación de los cambios que ocurren en los protones de los tejidos al ser expuestos a un campo magnético estático y posteriormente excitados con un campo magnético rotatorio. Surge entonces la primera diferencia con el método de la TAC, ya que la RNM no utiliza rayos X.

El paciente es ubicado en un fuerte campo magnético en el centro de un magneto superconductor. Una vez allí es estimulado con ondas de radiofrecuencia en pulsos muy cortos, lo cual hace que los núcleos de los átomos emitan una señal de radio débil que es detectada determinándose su origen, archivada en la computadora y posteriormente reconstruida en imágenes planares, bidimensionales, del cuerpo.

Según los diferentes tejidos, se emiten señales de RNM características que se producen en color blanco o negro o en escalas de grises; el operador puede cambiar la secuencia de los pulsos de modo tal que los tejidos de un corte sean vistos con mejor definición.

El aire y el hueso cortical son negros en la imagen dado que no emiten señal de resonancia; la grasa aparece generalmente blanca con las técnicas habituales, y la sangre en rápido movimiento también es negra porque no emite; además, el método no "ve" claramente el calcio (de utilidad en los tumores benignos). A veces ciertas estructuras vasculares pueden verse en diferentes variedades de grises o negros.

La resolución especial de la RNM no es mejor que

la de la TAC, pero la calidad y el contraste de la imagen son superiores. Además de los cortes transaxiales de diferente grosor que se logran con la TAC, se pueden obtener cortes sagitales y coronales (disponibles también en los tomógrafos más recientes).

La existencia de prótesis metálicas, clips o marcapasos es una contraindicación para efectuar el estudio.

En mama puede diferenciar quistes de degeneración grasa pero no tumores benignos de malignos.

PUNCIÓN EXPLORADORA

Cuando se sospecha la existencia de derrames peritoneales o se desea conocer su naturaleza una vez diagnosticados, se recurre a la punción exploradora. Los exámenes de laboratorio de los líquidos extraídos (bacteriológicos, químicos, citológicos) facilitan el diagnóstico y permiten reconocer la naturaleza del proceso en cuestión. Las vías de acceso son la abdominal y la vaginal.

Punción abdominal

La punción abdominal se efectúa con una aguja larga, de calibre mediano, adaptada a una jeringa de 20 mililitros para aspirar el líquido acumulado.

Con la paciente en decúbito dorsal, se desinfecta la piel de la zona donde se ha de efectuar la punción. Ésta se practica en el medio de una línea que va desde una de las espinas ilíacas anterosuperiores hasta el ombligo, de preferencia en el lado izquierdo (línea de Monro-Richter), aunque puede hacerse en otros puntos cuando motivos circunstanciales así lo exigen (adherencias, lesiones tumorales metastásicas, etcétera.).

Si la punción tiene como finalidad la evacuación del líquido ascítico, en lugar de aguja se emplea un trocar

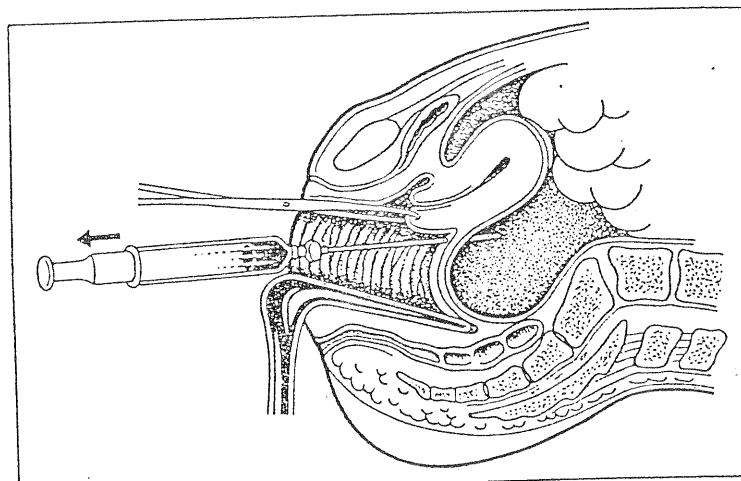


Fig. 5-47. Punción del fondo de saco posterior de la vagina.

fino, que puede ser aprovechado luego para inyectar antibióticos o citostáticos en casos indicados.

Punció n vaginal

Corresponde efectuarla cuando se comprueba en el Douglas la existencia de una colección líquida cuya naturaleza conviene investigar.

La técnica es simple. Se expone el cuello uterino con un espéculo o, mejor aún, con valvas; hecha la antisepsia, se toma el labio posterior con una pinza erina y se lo tracciona hacia la sínfisis para presentar en toda su amplitud el fórnix posterior. La punció n se lleva a cabo, previa anestesia local (la anestesia general se emplea sólo ocasionalmente), utilizando una aguja larga, calibre 1,5 mm y de bisel corto, montada en una jeringa de 20 ml, que se introduce en el Douglas a través del fórnix siguiendo una dirección paralela a la cara posterior del útero, para evitar de esta manera la posible lesión del intestino. Producida la penetración, se reconoce por una sensación de falta de resistencia. Al retirar lentamente el émbolo, la jeringa se irá llenando con el líquido acumulado, cuyas características se busca conocer (fig. 5-47).

Aspecto del material obtenido por punció n. Depende del agente causal.

a) *Líquido seroso*. Si es claro, se debe generalmente a la existencia de ascitis, pero puede provenir de la punció n accidental de un cistoma seroso (en caso de cistoma mucinoso, el aspecto es mucoide). Cuando presenta turbiedad, es probable que se trate de un proceso inflamatorio peritoneal.

b) *Líquido serohemático*. Con frecuencia es el resultado de una neoplasia maligna ovárica (la citología oncológica presta una ayuda importante); también se puede deber a un tumor ovárico de pedículo torcido.

c) *Sangre*. Cuando es roja y escasa, menos de 2 ml, puede provenir de la punció n de un vaso vaginal; si la cantidad es mayor y coagula lentamente, indica una hemorragia reciente; en cambio, si es oscura y con pequeños coágulos, que se comprueban expulsando la sangre contenida en la jeringa sobre una gasa, denota una hemorragia que data de más tiempo, ocasionada casi siempre por un embarazo ectópico complicado o más raramente por rotura folicular.

d) *Pus*. Revela la existencia de una colección purulenta; el agente causal debe ser investigado por examen bacteriológico.

La punció n negativa ocurre por un error de técnica o de diagnóstico, pero puede deberse a que el Douglas esté bloqueado por adherencias.

6

Alteraciones del ciclo sexual bifásico

La mujer, durante la época de la madurez sexual, tiene pérdidas sanguíneas a intervalos regulares que se denominan *menstruación, regla o periodo*. Podemos definir como menstruación a la hemorragia cíclica que se produce en la mujer en época de madurez sexual, acompañada de la eliminación de la capa funcional del endometrio, como resultado de la disminución del estímulo hormonal sobre el endometrio. Es un proceso dinámico que expresa la actividad del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico con fluctuaciones en los niveles de gonadotrofinas y esteroides sexuales que provocan diferentes estados de involución y reparación endometrial.

Como se ha mencionado en el capítulo de fisiología, el ciclo menstrual puede dividirse en cuatro fases funcionales: 1) *fase folicular*: subdividida a su vez en temprana, media y tardía; 2) *fase ovulatoria*; 3) *fase lutea*: subdividida también en temprana, media y tardía, y 4) *fase menstrual*. Estas fases están determinadas por un sincronismo en los niveles de gonadotrofinas, estrógenos, progesterona, prolactina, inhibina y andrógenos, y por las fluctuaciones en la pulsosidad de la Gn-RH hipotalámica.

El lapso entre dos menstruaciones es por lo común de 28 días, contados entre el primer día de una de ellas y el comienzo de la siguiente. La duración de la hemorragia es de tres a cinco días y se pierden entre 50 y 120 ml de sangre incoagulable.

Sin embargo, en numerosas mujeres el ciclo menstrual no se ajusta a las normas citadas y varía en cuanto al intervalo catamenial o a la duración de la pérdida sanguínea. De tal manera, se aceptan como normales los ciclos que se cumplen entre los 21 y 35 días y las reglas cuando abarcan de 2 a 7 días.

La mujer normal que menstrúa cada 28 días habitualmente ovula el día 14 del ciclo, de modo que las dos fases (folicular y luteínica) son prácticamente iguales, hecho que se verifica mediante el empleo de diversos parámetros (temperatura de base, cristalización del moco cervical, etcétera).

Cuando la menstruación no se produce en los términos considerados normales, la causa radica en el ovario, puesto que es el responsable del ritmo sexual, mientras que la duración de la regla, así como la cantidad de sangre perdida, dependen casi siempre del útero. Las alteraciones del ritmo o de la cantidad pue-

den ser primarias si se establecen desde las primeras menstruaciones o secundarias cuando se instalan posteriormente en el curso de la vida sexual, y a su vez serán puras o asociadas entre sí.

Para catalogarlos como alteraciones del ciclo es necesario que esos trastornos se presenten en forma repetida, puesto que una perturbación aislada carece de significado.

Las alteraciones del ciclo bifásico son motivo frecuente (10%) de consulta en la práctica diaria de la especialidad (tabla 6-1).

Tabla 6-1. Alteraciones del ciclo menstrual

Tipo de alteración	Denominación
Alteración del ritmo	Polimenorrea (< 21 días) Oligomenorrea (> 35 días)
Alteración de la cantidad	Hipermenorrea (> 120 ml) Hipomenorrea (< 50 ml)
Alteración de la duración	Menometrorragia (> 7 días)

ALTERACIONES DEL RITMO

Polimenorrea

Es una alteración del ciclo bifásico que consiste en un acortamiento del intervalo menstrual inferior a los 21 días (fig. 6-1).

El mecanismo de producción es variable. Se ha comprobado que aproximadamente en el 65% de los casos de polimenorrea está afectada la fase luteínica, mientras que la folicular se mantiene normal, de manera tal que si la increción de progesterona se reduce en los casos extremos a 1-2 días (por un cuerpo lúteo más breve que entra precozmente en regresión), la menstruación se hará presente a los 15-16 días, o sea en el lapso más corto para un ciclo bifásico (fig. 6-2).

En el 35% restante la alteración no depende de la fase luteínica sino de la folicular, puesto que la ovulación ocurre tempranamente, a los 7 u 8 días (fig. 6-3). También es posible el acortamiento de ambas fa-

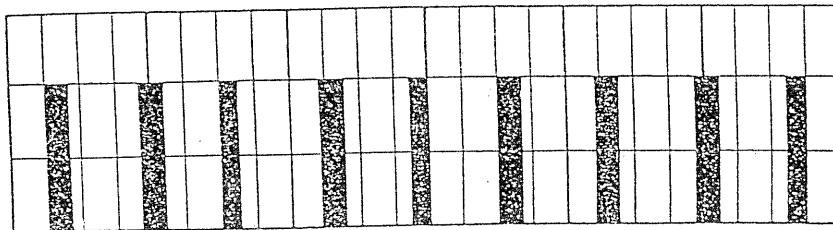


Fig. 6-1. Polimenorrea.

ses. La fisiopatología de este proceso se confirma por los estudios de la temperatura de base, la colposcopia, el moco cervical, la biopsia endometrial y eventualmente las determinaciones hormonales.

Fisiopatología. El mecanismo implicado más frecuentemente en la producción de polimenorrea es el acortamiento de la fase luteína por involución precoz del cuerpo lúteo e insuficiente producción de progesterona. La denominada *fase lútea inadecuada* se encuentra en alrededor del 20% de pacientes infériles o con abortos recurrentes. La disminución de progesterona provoca una inadecuada transformación secretoria del endometrio con la consecuente alteración para la anidación ovular.

El desarrollo folicular normal es el factor esencial para una fase lútea adecuada; es por ello que los trastornos de la foliculogénesis dan lugar a un deficiente cuerpo lúteo y una insuficiente secreción de progesterona.

La hipocolesterolemia produce disminución de los precursores para la síntesis de progesterona.

El desarrollo folicular anormal es fisiológico en los extremos de la edad reproductiva (posmenarca y perimenopausia). La *hipocolesterolemia* disminuye los precursores para la síntesis de progesterona. La *hiperprolactinemia* provoca disminución de la pulsosidad de la Gn-RH, con disminución del pico de LH y menor producción de progesterona. También provoca disminución de la producción de SHBG (globulina transportadora de esteroides sexuales), lo cual conduce a un aumento de andrógenos libres ocasionando disturbios en la foliculogénesis.

La *endometriosis* suele producir, por factores no bien conocidos, alteración en la pulsosidad de la Gn-RH y LH. Existe una entidad denominada *LUF* (síndrome de luteinización folicular) en la cual tiene lugar una luteinización precoz del folículo, sin haberse producido la ruptura folicular; los signos indirectos de ovulación se encuentran presentes y es una de las causas más importantes de esterilidad sin razón aparente.

Etiología. Incluye las siguientes causas: a) fisi-

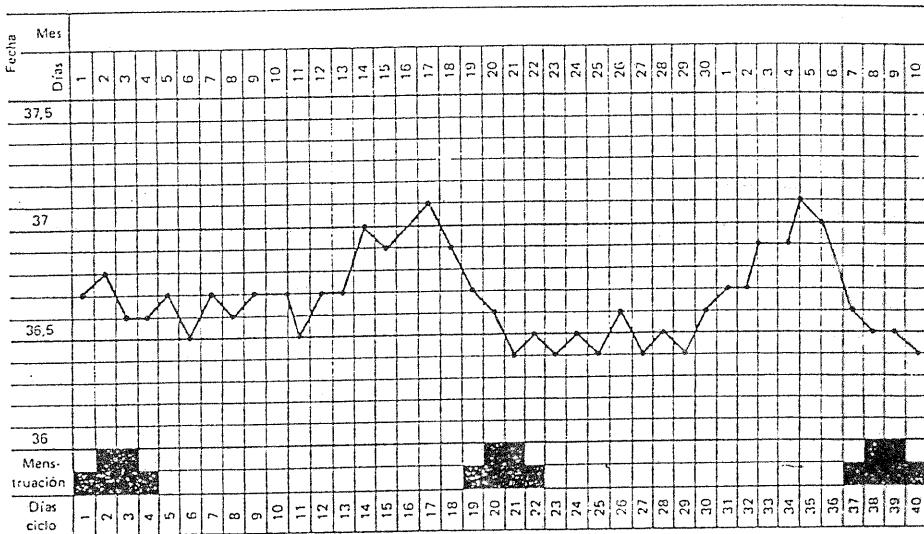


Fig. 6-2. Polimenorrea. Temperatura de base. Acortamiento de la fase lútea.

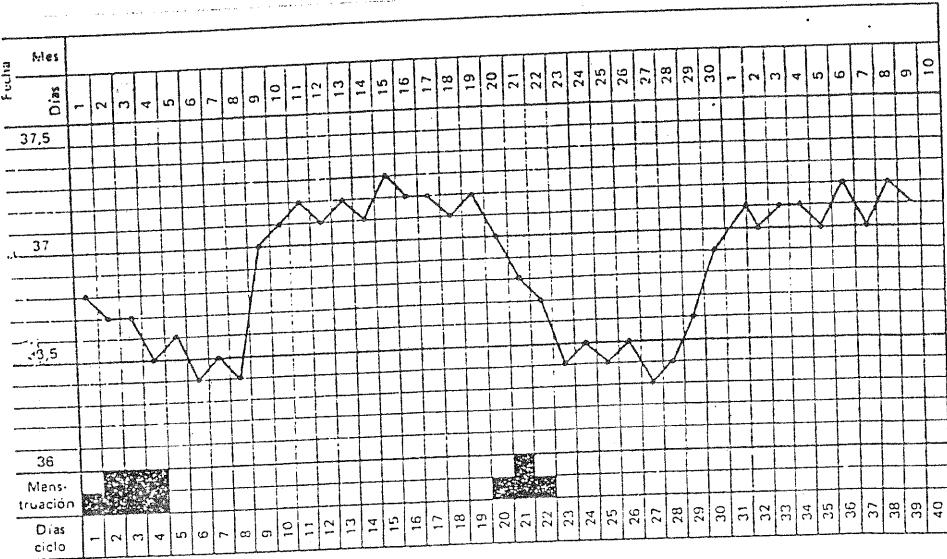


Fig. 6-3. Polimenorrea, Temperatura de base. Acortamiento de la fase estrogénica.

lógica; posmenarca-perimenopausia; b) hiperprolactinemia; c) endometriosis; d) hiperandrogenismos; e) hipotiroidismo; f) desequilibrios psíquicos (estrés, angustias, emociones); g) trastornos nutricionales (obesidad, anorexia); h) hipovitaminosis; i) hipocolesterolémia.

Diagnóstico. Como se mencionó precedentemente, el mecanismo más frecuente en la producción de polimenorrea es el acortamiento de la fase lútea. La misión más importante del cuerpo lúteo es la producción de progesterona, que es esencial para una adecuada transformación secretora del endometrio, indispensable para la anidación ovular y el mantenimiento del embarazo. Para el estudio de las alteraciones de la fase lútea, tres son los procedimientos diagnósticos más utilizados: 1) temperatura basal; 2) determinación de la progesterona plasmática, y 3) biopsia de endometrio.

Temperatura basal. Es un marcador indirecto de la acción de la progesterona. Cuando el ascenso térmico tiene una duración menor de 8 días se habla de fase lútea corta. No es un método cuantitativo ya que no valora la producción hormonal.

Progesterona plasmática. Son útiles determinaciones seriadas de progesterona (días 5-7-9 posovulatorios). El pico máximo de la misma se produce a los 7-8 días del pico de LH. Niveles superiores a 3 ng/ml indican ovulación. La producción de progesterona por el cuerpo lúteo depende fundamentalmente de la acción de la LH sobre esta estructura.

Biopsia de endometrio. El endometrio constituye un efector de la acción hormonal. El estudio morfológico de glándulas, epitelio y estroma permite el

diagnóstico de ovulación y el fechado endometrial. Cuando el endometrio ha sido estimulado en forma insuficiente existe una deficiente transformación secretora con retraso en el fechado endometrial (2 o más días) o maduración irregular.

Otros estudios

Los tres procedimientos mencionados son solamente para diagnosticar el defecto luteíno, pero como ya se señaló al hablar de etiopatogenia existen múltiples factores capaces de producirlo. Por tanto, es necesario establecer, además, cuáles son las causas productoras. Para evaluarlas pueden efectuarse los estudios que se enumeran en la tabla 6-2. El diagnóstico

Tabla 6-2. Estudio de las causas de polimenorrea

Proceso patológico	Estudios a solicitar
Hiperprolactinemia	Dosaje de prolactina
Hipotiroidismo	Dosaje de T3, T4 y TSH Prueba de TRH-TSH
Endometriosis	Ecografía Laparoscopia
Hiperandrogenismo (ovárico o suprarrenal)	T=0, T=0 libre DHEA-S. 3-Alfa-Dioles
Alteraciones de la foliculogénesis	Monitoreo ecográfico Estradiol plasmático Determinación de LH

diferencial se hará con la metrorragia de la ovulación y el ciclo monofásico y se tendrán en cuenta procesos de naturaleza orgánica, como la enfermedad pélviana inflamatoria, los miomas, carcinomas, etcétera.

Tratamiento (fig. 6-4). El tratamiento de la polimenorrea se debe efectuar teniendo en cuenta la etiología y corrigiendo las posibles causas productoras (hipotiroidismo, hiperandrogenismo, endometriosis, etc.). Si no se encuentra causa productora el tratamiento dependerá del hecho de si la paciente busca o no descendencia.

En pacientes sin deseos de fertilidad, con ciclos que no se van acortando progresivamente y sin hipermenorrea asociada podrá adoptarse una conducta expectante o por tratamientos sustitutivos.

Los tratamientos sustitutivos pueden efectuarse con:

1. Progesterona natural: 50-100 mg/día a partir del día 15º del ciclo.
2. Progesterona micronizada (Utrogestan): 100 mg 3 veces por día, del 15º al 25º del ciclo.
3. Gestágenos sintéticos:
 - a. Acetato de medroxiprogesterona: 10 mg/día, del día 15º al 25º del ciclo.
 - b. Acetato de norestisterona: 10 mg/día, del día 15º al 25º del ciclo.

En pacientes jóvenes con deseos de fertilidad deberá optarse por *tratamientos estimulantes*, que incluyen los siguientes:

1. Gonadotrofina coriónica humana (HCG): Esta

hormona estimula la secreción endógena de progesterona por su acción luteotrófica (efecto LH). Podrán administrarse 2.500 UI/día por medio a partir del día 16º del ciclo, o 5.000 a 10.000 UI en el pico ovulatorio.

2. Estimulación de la foliculogénesis. Podrán emplearse los diferentes esquemas de inducción de la ovulación:
 - a. Citrato de clomifeno: 50 mg/día, del 5º al 10º del ciclo, solo o asociado a HCG.
 - b. Esquema combinado de gonadotrofinas: HMG + HCG.
 - c. FSH pura asociada a HMG y HCG.

Oligomenorrea

Es una alteración del ciclo bifásico que se prolonga más de lo habitual, de manera que las menstruaciones se suceden con intervalos de 36 a 90 días (fig. 6-5). Despues de ese lapso se considera que la mujer está en amenorrea. El plazo de hasta 90 días para diferenciar la oligomenorrea de la amenorrea es algo arbitrario, un tanto esquemático, pero lo más importante radica en la existencia de un ciclo bifásico (que debe ser diagnosticado) en la oligomenorrea y su ausencia en la amenorrea.

En la oligomenorrea, la duración de la menstruación y la cantidad de sangre perdida son normales.

Etiopatogenia. La etiología de la oligomenorrea

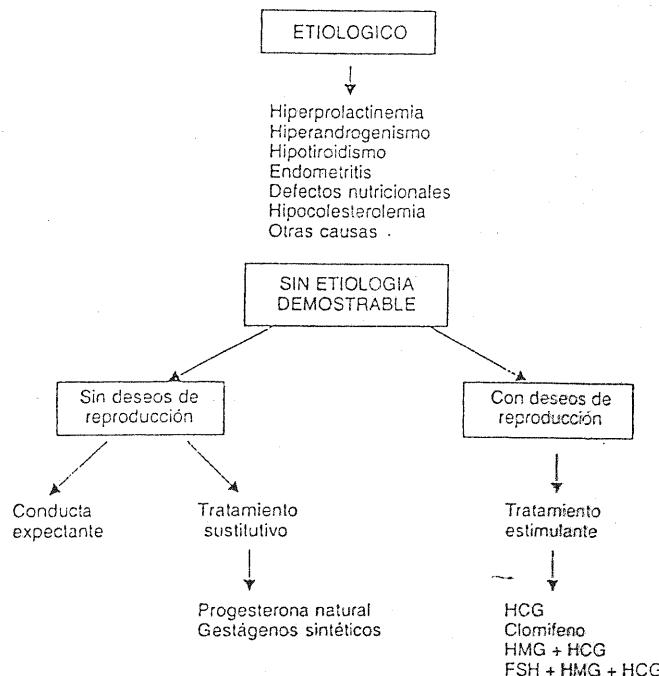


Fig. 6-4. Esquema del tratamiento de la polimenorrea.

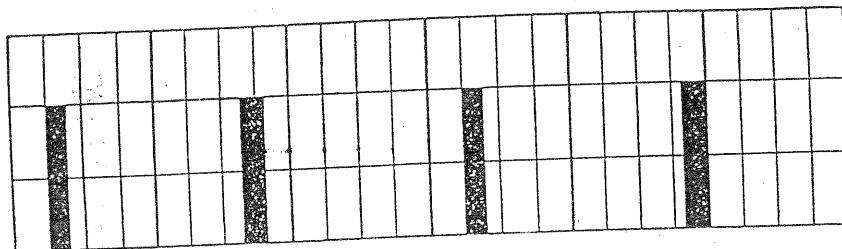


Fig. 6-5. Oligomenorrea.

responde en general a las mismas causas que condicionan la polimenorrea.

Este trastorno se debe fundamentalmente a un alargamiento de la fase folicular por deficiente maduración del folículo, a raíz de trastornos del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. El alargamiento de la fase folicular puede producirse porque una vez terminado el ciclo no se inicia la maduración de un nuevo folículo o bien porque un folículo inicia su desarrollo pero no lo completa (ciclo monofásico breve), sucediéndole luego otro normal.

Durante la adolescencia suelen observarse anomalías del intervalo cíclico que no se consideran patológicas. En los primeros años posteriores a la menarca los mecanismos que rigen el funcionamiento ovárico no están perfectamente ajustados, de modo que no es de extrañar que en esa etapa de la vida se presenten diversas alteraciones del ciclo (oligo o hipermenorrea, ciclo monofásico, etc.). En la premenopausia son comunes las alteraciones del ciclo como resultado de la declinación de la función del ovario. En esa circunstancia la oligomenorrea es motivo frecuente de consulta por temor al embarazo.

Las alteraciones de la foliculogénesis pueden obedecer a diversas causas, siendo *fisiológicas* en los extremos de la vida reproductiva, tanto en la adolescencia como en la premenopausia. En la premenopausia, la oligomenorrea es consecuencia de la declinación de la función ovárica. En la adolescencia, en cambio, la inmadurez del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal se ve reflejada por una inadecuada secreción de FSH o una alteración del pico de LH producidas por alteraciones en los pulsos de la Gn-RH hipotalámica.

Fuera de estas situaciones, consideradas como fisiológicas, existen otros cuadros patológicos que deberán ser investigados.

La *hiperprolactinemia*, como se mencionó precedentemente, altera la secreción de la Gn-RH hipotalámica y condiciona así un déficit en la secreción de gonadotrofinas.

El *hipotiroidismo primario* puede producir trastornos de la foliculogénesis fundamentalmente por tres mecanismos: a) en primer lugar, porque se asocia frecuentemente con hiperprolactinemia debido al estímulo de la TRH hipotalámica sobre las células

lactotropas hipofisarias; b) en segundo término, porque las hormonas tiroideas estimulan la globulina transformadora de esteroides sexuales (SHBG) y cuando se reducen aquéllas disminuye la SHBG con el incremento de esteroides libres, estrógenos y andrógenos; c) el tercer mecanismo, recientemente establecido, es la acción directa de las hormonas tiroideas -T3 y T4- sobre las células granulosas del ovario a través de receptores específicos. El déficit de hormonas tiroideas ejercería una acción inhibitoria sobre la esteroidogénesis ovárica.

La oligomenorrea tiende a presentarse frecuentemente en las *alteraciones del peso corporal*, tanto en el adelgazamiento como en la obesidad; mientras que en la *actividad física extrema* (atletas) suele producirse cesación de los ciclos menstruales.

Existe una íntima relación entre el ciclo menstrual y el porcentaje de *grasa corporal*. Se estableció que se requiere un 22% de grasa corporal para que los ciclos se mantengan. El tejido adiposo es el lugar donde se produce la transformación periférica de andrógenos a estrógenos. En las mujeres obesas existe un hiperandrogenismo periférico y niveles aumentados de estrona.

En las atletas, además de la disminución de la grasa corporal existe un aumento de la liberación de catecolaminas y betaendorfinas que producen inhibición de las gonadotrofinas.

La etiología de la oligomenorrea se resume en la tabla 6-3.

Tabla 6-3. Etiología de la oligomenorrea

A. Causas fisiológicas

1. Adolescencia
2. Premenopausia

B. Causas patológicas

1. Trastornos nutricionales
 - Obesidad
 - Pérdida de peso
2. Hiperprolactinemia
3. Hipotiroidismo primario
4. Actividad física extrema
5. Hiperandrogenismo
6. Trastornos psíquicos

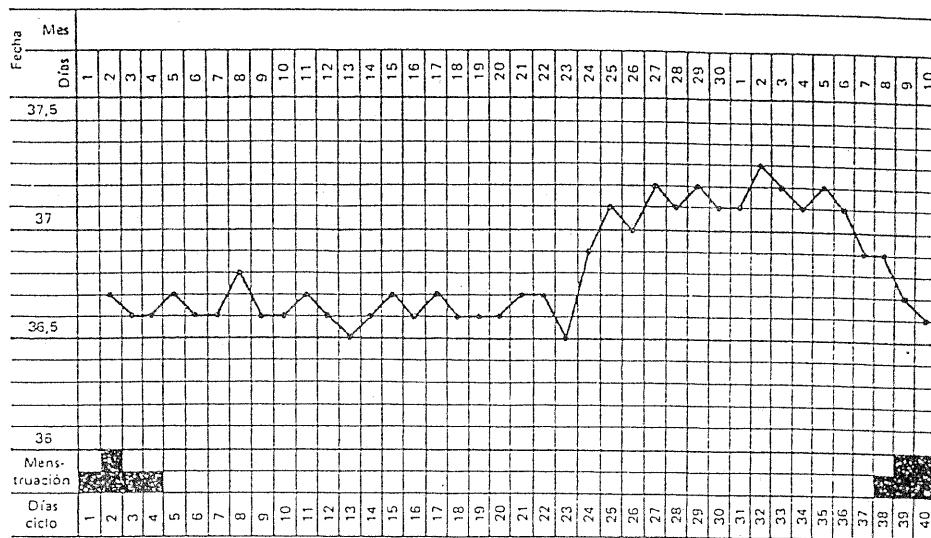


Fig. 6-6. Oligomenorrea. Temperatura de base.

Diagnóstico. Como ya se señaló, la patogenia en este trastorno se debe fundamentalmente a alteraciones de la foliculogénesis, que provoca alargamiento de la fase folicular. Además de la anamnesis, los métodos de diagnóstico más útiles para evaluar dicho defecto son:

1. *Temperatura basal*. Muestra un ascenso tardío con fase lútea normal (fig. 6-6).

2. *Progesterona plasmática*. Suele encontrarse disminuida con niveles similares a la fase folicular. La determinación seriada mostrará un incremento tardío (ovulación tardía) y será útil para el diagnóstico diferencial con los ciclos anovulatorios.

3. *Biopsia de endometrio*. Puede mostrar un endometrio proliferativo o secretorio retardado en su maduración folicular.

Tratamiento. Debe ser etiológico, destinado a corregir la causa productora del trastorno. El tratamiento será diferente si la paciente busca o no descendencia.

Cuando se desea corregir el ciclo sin búsqueda de embarazo podrán utilizarse:

1. Combinación estroprogestínica. Anticonceptivos orales.

2. Progestágenos:

a. Acetato de medroxiprogesterona: 10 mg por día, del día 15º al 25º del ciclo.

b. Acetato de norestisterona: 10 mg por día, del día 15º al 25º del ciclo.

Cuando se busca el embarazo el tratamiento estará destinado a estimular la foliculogénesis mediante diferentes esquemas de *inducción de la ovulación*:

1. Citrato de clomifeno: solo o asociado a HMG.

2. Citrato de clomifeno más HMG más HCG.

3. FSH más HMG más HCG.

4. Análogos de la LH-RH más HCG

Para los casos en que la etiología puede demostrarse será de utilidad el uso de bromoergotriptina y levotiroxina, así como también la corrección de los trastornos nutricionales.

ALTERACIONES DE LA CANTIDAD

La cantidad de sangre menstrual es diferente en cada mujer, pero se considera que normalmente se eliminan entre 50 y 120 ml en cada período menstrual.

A diferencia de las alteraciones del ritmo, que se expresan en forma evidente, en las alteraciones de la cantidad la definición es más dificultosa pues la apreciación por parte de las enfermas de la cantidad de sangre perdida es muy relativa.

Las alteraciones de la cantidad pueden presentarse en forma aislada o bien asociarse a trastornos del ritmo (polihipermenorrea, oligohipomenorrea). A su vez, también pueden clasificarse en primarias (cuando el trastorno estuvo siempre presente) y secundarias (cuando fue precedido de menstruaciones normales).

Hipermenorrea

Se define como hipermenorrea a la hemorragia menstrual excesiva cuya duración no supere los 7 días (fig. 6-7). En la hipermenorrea la cantidad de sangre perdida supera los 120 ml, lo cual se traduce en el aumento del número de paños que deben cambiarse.

Como se mencionó con anterioridad, la valoración

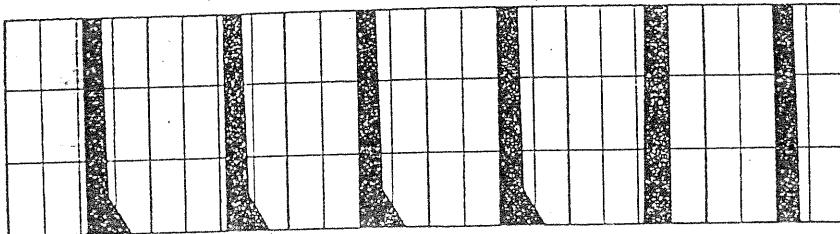


Fig. 6-7. Hipermenorrea.

por parte de la paciente es muy relativa ya que la cantidad de paños que se cambian diariamente depende de factores subjetivos y personales.

Etiopatogenia. Tres son los mecanismos por los cuales la hemorragia menstrual puede ser correctamente controlada: 1) contractilidad miometrial suficiente; 2) epitelización de la mucosa endometrial, y 3) mecanismo de coagulación normal.

Cualquier proceso que afecte algunos de estos mecanismos podrá causar hipermenorrea (tabla 6-4).

Diagnóstico. Anamnesis. Ya mencionamos las dificultades de apreciación por parte de las enfermas de la cantidad de sangre perdida. En el interrogatorio es importante evaluar: a) el ritmo menstrual previo; b) los antecedentes obstétricos (paridad, abortos, etc.); c) intervenciones quirúrgicas ginecológicas; d) infecciones ginecológicas; e) dispositivos in-

trauterinos (DIU); f) antecedentes de trastornos hematológicos, y g) la presencia de dismenorrea orientará hacia la endometriosis uterina (adenomiosis).

Examen físico. General. El estado general de la paciente orientará sobre la cantidad de sangre perdida (coloración de piel y mucosas, pulso, tensión arterial).

Ginecológico. El tacto vaginal permite evaluar el tamaño uterino (aumentado en caso de miomas, miohiperplasia, endometriosis interna), la forma (irregular, miomas subserosos e intramurales) y el estado de los anexos (sensibilidad aumentada en anexitis, enfermedad pelviana inflamatoria).

Estudios complementarios. Laboratorio. Se solicitará hemograma, hepatograma y estudio hematológico completo.

Ecografía. Es uno de los exámenes complementarios con mayor valor diagnóstico. La ecografía transvaginal permitirá evaluar el tamaño del útero y su forma. Además, la presencia de núcleos miomatosos así como la evaluación de las masas anexiales. La interlínea endometrial permitirá inferir sobre su grosor (aumentada en caso de hiperplasia).

Histeroscopia. Microhisteroscopia. Estos recursos son importantes para apreciar en forma directa la presencia de formaciones endocavitarias, pólipos de endometrio, miomas submucosos, procesos adrenales, etcétera.

Raspado biópsico fraccionado. El estudio histopatológico del material obtenido por raspado de la cavidad endometrial permitirá descartar lesiones premalignas o malignas: hiperplasia adenomatosa, carcinoma o ciclos monofásicos.

Cultivo de flujo vaginal endocervical. El cultivo de las secreciones vaginales o cervicales nos orientará hacia el germen causal de una afección inflamatoria aguda o crónica (gérmenes comunes, gonococo, tuberculosis, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, etcétera).

Tratamiento. En lo posible, el tratamiento de la hipermenorrea debe ser etiológico pero condicionado por las circunstancias, edad de la paciente, intensidad de la hemorragia, etcétera.

El tratamiento será quirúrgico en el caso de miomas, pólipos, endometriosis, hiperplasia de endometrio o carcinomas. Antibioterapia para los cuadros de endometritis, anexitis o enfermedad pelviana in-

Tabla 6-4. Etiopatogenia de la hipermenorrea

A. Alteraciones de la contractilidad

- Multiparidad
- Hipoplásia uterina
- Miomas intramurales
- Adenomiosis

B. Aumento de la superficie sanguínea

- Miohiperplasia uterina
- Pólipos endometriales
- Miomas submucosos

C. Congestión activa del útero

- Procesos inflamatorios (endometritis, anexitis)
- Coito interrumpido
- Masturbación

D. Congestión pasiva del útero

- Varicocele pelviano
- Adherencias periuterinas
- Dispositivos intrauterinos (DIU)
- Retroverso/flexión uterina

E. Alteraciones hematológicas

- Coagulopatías
- Púrpuras, leucemias
- Anticonagulantes (aspirina, heparina)

F. Enfermedades generales

- Insuficiencia cardíaca
- Hipertensión arterial
- Insuficiencia hepática
- Hipotiroidismo

flamatoria. Se corregirá el trastorno hematológico en los casos de coagulopatías.

Cuando no es posible modificar el cuadro, o si se trata de una hipermenorrea idiopática, se podrá recurrir a un tratamiento sintomático.

1. *Activadores de la contractilidad uterina, oxitócicos:* a) ocitocina sintética: 10 UI 3 veces por día, por vía parenteral o por goteo IV; b) maleato de metilergonovina: 0,2 mg por vía parenteral, 3 veces por día, o 0,125 mg oral, 3 veces por día.

2. *Venotónicos y protectores capilares:* Los flavonoides y rutósidos son de utilidad en los casos de congestión pasiva del útero (varicocele pélvano, hipermenorrea por DIU, etcétera.).

3. *Tratamiento hormonal:* Incluye las siguientes alternativas:

a. Anticonceptivos orales monofásicos o trifásicos, que provocan disminución de las pérdidas por menor proliferación endometrial.

b. Acetato de noretisterona: produce un endometrio disociado e inhibe la acción de los estrógenos sobre el endometrio y el miometrio. Son de utilidad en los miomas pequeños o en la miohiperplasia leve en período perimenopáusico. La dosis usual es de 10 mg por día, del día 15º al 25º del ciclo, o bien desde el día 3º al 25º del ciclo.

c. Análogos de la Gn-RH: los análogos antagonistas de la Gn-RH hipotalámica, al producir una hipofisectomía química, bloquean la acción de las gonadotrofinas sobre el ovario y la producción de estrógenos por éstos. De este modo provocan un estado hipoestrogénico e inhiben la acción de los estrógenos sobre miomas y focos endometrioscópicos. Son de utilidad en los casos de miomas y endometriosis en pacientes con deseos de fertilidad.

Hipomenorrea

Es el trastorno opuesto a la hipermenorrea y se caracteriza por: a) hemorragia menstrual escasa con duración normal del período; b) de corta duración (1-2 días); c) hemorragia menstrual escasa y de corta duración (de horas a un día) (fig. 6-8).

Puede ser primaria o secundaria, única o asociada a trastornos del ritmo (hipooligomenorrea).

Tabla 6-5. Etiopatogenia de la hipomenorrea

1. *Fisiología*
 - Posmenarca
 - Por insuficiente proliferación endometrial
2. *Quirúrgica*
 - Histerectomias fúndicas o subtotales
 - Posraspado o síndrome de Asherman
3. *Congénita*
 - Hipoplasia uterina
4. *Endocrina*
 - Hipogonadismo
 - Hipertiroidismo
 - Hipoplásia suprarrenal congénita
5. *General*
 - Anemias
6. *Infecciosas*
 - Endometritis específicas (gonococia, tuberculosis)

Etiopatogenia. El mecanismo de la hipomenorrea, especialmente la primaria, no está bien aclarado. Se la atribuye a endometrios mal desarrollados, insuficiencia vascular congénita, endometritis específicas, hipoplasia uterina, etcétera.

La hipomenorrea también puede ser iatrogénica por reducción de la calidad endometrial como resultado de histerectomías fúndicas; por la formación de adherencias intrauterinas (sinequias) a raíz de raspados excesivos, o por el uso de anticonceptivos hormonales que pueden conducir a una amenorrea; la acción de estos últimos se ejerce sobre centros que regulan la función hipotalamohipofisaria, pero también sobre el endometrio, que sufre notables modificaciones.

Las causas de hipomenorrea se enuncian en la tabla 6-5.

Diagnóstico. Anamnesis. El interrogatorio informará sobre los antecedentes (cirugía ginecológica, raspados), así como la ingesta de medicamentos.

Ecografía. Aportará datos sobre el tamaño uterino (hipoplasia) y el grosor de la línea endometrial.

Histeroscopia. Pondrá en evidencia la presencia de sinequias cervicales o adherencias intrauterinas.

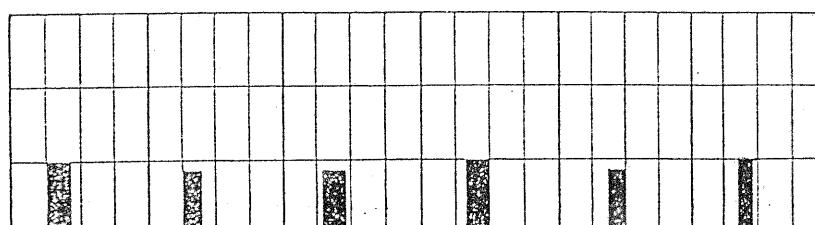
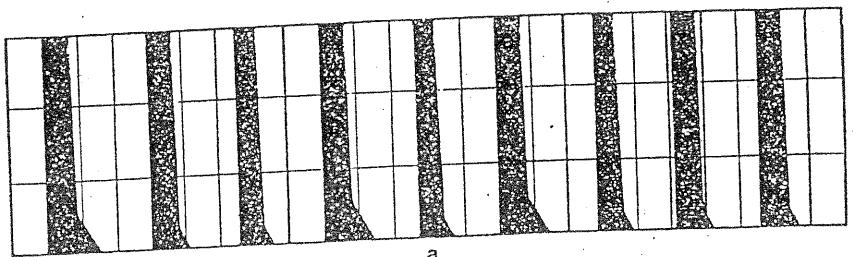
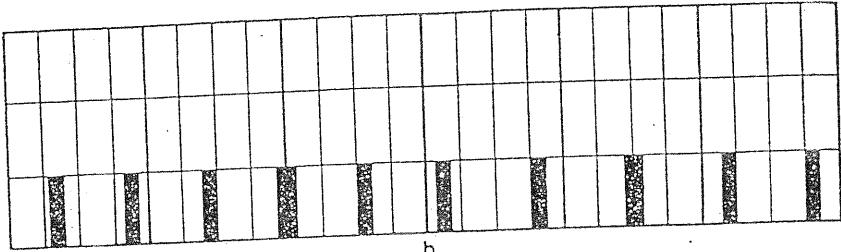


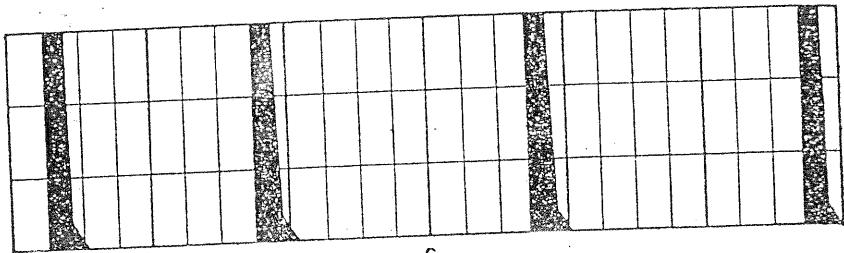
Fig. 6-8. Hipomenorrea. Escasa cantidad. Ritmo normal.



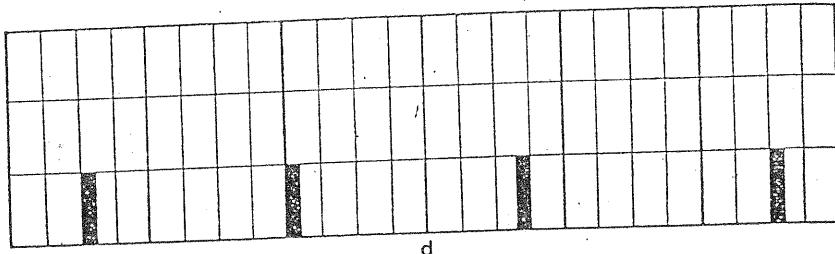
a



b



c



d

Fig. 6-9. A, polihipermenorrea; B, polihipomenorrea; C, oligohipermenorrea; D, oligohipomenorrea.

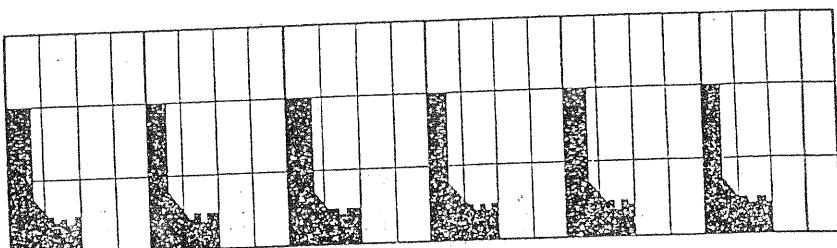


Fig. 6-10. Persistencia de la pérdida sanguínea después de la menstruación (Disgregación irregular del endometrio).



Fig. 6-11. Hemorragia premenstrual.

Tratamiento. La hipomenorrea primaria sin causa reconocible puede ser considerada como una característica personal que carece de significado patológico. Si la paciente es una mujer fértil, el trastorno no requiere tratamiento, pero se deberán evitar temores brindando las explicaciones necesarias y asegurando la falta de repercusión física y psíquica de este trastorno.

La hipomenorrea es, de todas las alteraciones menstruales, la que menos responde a los tratamientos. La terapéutica deberá ser etiológica, corrigiendo las causas que produzcan el trastorno. En el caso de adherencias se procederá a la liberación de las mismas. Si existe hipoplasia uterina se usarán estrógenos para provocar la proliferación del endometrio y del miometrio. Podrán utilizarse estrógenos conjugados equinos en dosis proliferativas: 2,5 mg/día durante 20 días seguidos de gestágenos, 5 días durante varios ciclos.

Otras formas

Los trastornos que acabamos de referir pueden presentarse aunados, dando lugar a tipos mixtos: polihipermenorrea, polihipomenorrea, oligohipermenorrea, oligohipomenorrea (fig. 6-9, A-D).

DISGREGACION IRREGULAR DEL ENDOMETRIO. ENDOMETRIO MIXTO

Es relativamente frecuente la consulta de pacientes que, sin ser portadoras de lesiones orgánicas uterinas, experimentan una escasa pérdida sanguí-

nea a continuación de las reglas, de manera tal que durante 10 días o más por mes pierden sangre (fig. 6-10). En estos casos, si el estudio histopatológico del endometrio es efectuado en biopsias tomadas después del 5º día del ciclo, es común la observación de zonas en fase secretora, persistente del ciclo anterior (a veces con un cuadro de agotamiento de la actividad glandular), alternando con sectores en fase proliferativa del nuevo ciclo; en estos casos, las arterias espiraladas del endometrio no han sido totalmente eliminadas y continúan sangrando ligeramente (*disgregación irregular del endometrio*). Se piensa que este proceso resulta de una tardía e incompleta regresión del cuerpo lúteo.

El citado cuadro debe diferenciarse del *endometrio mixto*, caso en el cual se comprueba durante el premenstruo la presencia en su capa funcional de sectores que conservan un aspecto similar al de la fase proliferativa, o más aún, de tipo hiperplásico, lo cual contrasta con el resto del endometrio, que presenta glándulas en actividad secretora. Este tipo de endometrio suele ser motivo de discretas hemorragias los días que anteceden a la menstruación (fig. 6-11).

Tratamiento. En el caso de hemorragia premenstrual es conveniente la administración de gestágenos o la asociación estrógeno-gestágeno por vía bucal la semana anterior a la regla. En cuanto a la hemorragia posmenstrual, se proporcionarán estrógenos en la primera mitad del ciclo, para acelerar la reepitelización de la mucosa y estrógenos-gestágenos en la segunda fase para facilitar una completa disgregación endometrial.

Anovulación crónica. Poliquistosis ovárica. Hiperandrogenismo

INTRODUCCIÓN

La anovulación es un trastorno frecuente en la mujer; alrededor del 25% de las causas de esterilidad se deben a ella.

Se denomina ciclo monofásico al caracterizado por la falta de ovulación, y por lo tanto por la ausencia de cuerpo lúteo y progesterona. Este ciclo consta sólo de una fase, la estrogénica; de ahí la denominación de monofásico o anovulatorio. Representa una alteración de la función generativa del ovario, que por su frecuencia y la diversidad de causas y síntomas que la provocan, plantea a diario problemas de diagnóstico diferencial. Hasta hace poco tiempo, basándose en la sintomatología resultante, los ciclos monofásicos se clasificaban en tres tipos: breve, mediano y prolongado.

En el *ciclo monofásico breve* la cantidad de estrógenos secretados es pequeña y, en consecuencia, es muy pobre su acción sobre los tejidos efectores, de manera particular el endometrio, que no alcanza el umbral de hemorragia, motivo por el cual el cuadro clínico se manifiesta con amenorrea.

En el *ciclo monofásico mediano* la producción de estrógenos es suficiente como para que el endometrio prolifique, manifestándose el cuadro con la apariencia de una menstruación normal o de una oligomenorrea. Estas metrorragias, que se repiten en lapsos más o menos regulares, constituyen un hecho engañoso, puesto que la paciente cree que menstrúa y sólo consulta por esterilidad.

Cuando el *ciclo monofásico es prolongado*, la secreción sostenida de estrógenos determina una hipoplasia endometrial simple, que puede llegar al cuadro histológico de glandulopquistica, manifestándose clínicamente con metrorragias.

Si bien esta antigua clasificación de la anovulación en ciclos monofásicos leves, medianos y prolongados puede ser útil al esquematizar su forma clínica de presentación, en la actualidad ha caído en desuso y ha sido reemplazada por los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que las clasifica de acuerdo con su origen o etiología.

Un sangrado regular mensual presupone la presencia de ciclos ovulatorios, por lo cual los ciclos anovulatorios se identifican, en general, por manifesta-

ciones clínicas que van desde la amenorrea hasta sangrados irregulares o metrorragias. Sin embargo, los desequilibrios hormonales sutiles pueden no ser clínicamente evidentes y ponerse de manifiesto sólo a través de una evaluación endocrina completa.

FISIOLOGÍA

Para comprender la fisiopatología responsable del síndrome de anovulación crónica debemos efectuar un breve repaso de los eventos fisiológicos que se producen en un ciclo ovulatorio normal.

Hacia el final de la fase lútea, previa a la menstruación, la disminución del estradiol plasmático conduce a un aumento de la hormona foliculostimulante (FSH) por parte de la hipófisis. Este aumento de FSH provoca, a nivel ovárico, el reclutamiento de folículos y el estímulo sobre las células granulosas para la esteroideogénesis.

Alrededor del quinto día del ciclo se produce la selección de un folículo que se convertirá en el folículo dominante.

Además del estímulo sobre las células de la granulosa, la FSH provoca un aumento de la actividad de aromatasa que es responsable de la conversión de andrógenos tecales a estrógenos. La actividad combinada de FSH y estradiol conduce a la aparición de receptores para LH en las células granulosas, requisito previo a la ovulación y posterior luteinización.

La *ovulación* es desencadenada por el rápido aumento de los niveles del estradiol plasmático que, por retrocontrol positivo en la hipófisis, provoca la descarga de LH preovulatoria. Esta secuencia de liberación gonadotrófica es regulada a nivel hipotalámico por la diferente secreción de pulsos de la hormona liberadora de gonadotrofinas Gn-RH. Despues de la ovulación se produce la luteinización del folículo, la formación del cuerpo lúteo y la secreción de cantidades crecientes de progesterona. La declinación en la función del cuerpo lúteo conduce a una disminución en la secreción de estradiol y progesterona que condiciona un aumento en la secreción de FSH y lleva a una nueva fase folicular. Este mecanismo, de repetición cíclica, está regulado principalmente por el estradiol, que representa el denominado reloj ovárico, y por la secreción de otros

moduladores de la liberación de Gn-RH, como las endorfinas, la prolactina y las catecolaminas. Puede considerarse al estradiol como el agente crítico para la respuesta apropiada del sistema hipotálamo-hipófiso-ovárico, de acuerdo con su retrocontrol negativo o positivo sobre la secreción de LH y FSH, respectivamente.

Cualquier anomalía en las funciones dependientes del estradiol puede provocar trastornos ovulatorios.

ANOVULACION

Básicamente podemos determinar tres causas fundamentales en su producción: alteraciones centrales hipotálamo-hipofisarias, señales anormales de retrocontrol y defectos ováricos.

Defectos centrales hipotálamo-hipofisarios

Existen numerosos factores como el estrés, la ansiedad, la pérdida importante de peso, la anorexia, el ejercicio intenso y otros, que inhiben la secreción pulsátil de la Gn-RH hipotalámica, provocando alteraciones en la liberación de LH y FSH que llevan a la anovulación.

Otra situación que inhibe la liberación de Gn-RH es la hiperprolactinemia, la cual provoca, de acuerdo con su progresión, desde una fase lútea inadecuada a un cuadro anovulatorio completo.

Desde el punto de vista hipofisario, los tumores de esta localización provocan alteración de la secreción de gonadotrofina, ya sea por destrucción del gonadotropo o por hiperprolactinemia.

Señales anormales de retrocontrol

Como ya se señaló, el nivel de estradiol es el responsable de los cambios en la secreción gonadotropa por su retrocontrol negativo-positivo sobre la LH y FSH.

Por lo tanto, pueden ocurrir dos fallas posibles: a) que el nivel de estradiol no disminuya lo suficiente como para permitir el estímulo que provoque la liberación de FSH, y b) que el nivel de estradiol no aumente lo necesario para generar la descarga de LH.

Pérdida del estímulo de FSH

Para conseguir el estímulo para la secreción de FSH debe tener lugar una disminución máxima de los niveles de estradiol circulante. Los niveles sostenidos de estradiol harán perder el estímulo sobre la liberación de FSH.

El hallazgo de niveles constantes de estrógenos puede deberse a una producción persistente de estrógenos, ya sea por un embarazo, por tumores ová-

ricos suprarrenales, o por una producción extraglandular, como en el caso de una fuente significativa de estrógenos circulantes derivada de la conversión periférica de androstenediona en estrona y, en menor medida, de testosterona en estradiol.

La contribución de la estrona proveniente de la conversión de la androstenediona está aumentada en pacientes anovulatorias debido a una mayor disponibilidad del substrato.

Existen diversos tejidos en donde se produce la aromatización, siendo el músculo y la grasa los sitios principales. El músculo es responsable del 25 al 30% y el tejido adiposo del 10 al 15% de la aromatización extraglandular de andrógenos a estrógenos. Cuando existe un aumento de tejido adiposo, como sucede en las obesas, la tasa de aromatización es mayor en éste que en el músculo. El hígado es responsable del 4% de la aromatización. En este fenómeno también participan el cerebro y la médula ósea, pero con poca significación.

La formación extraglandular de estrógenos da como resultado un nivel elevado y constante de éstos, situación que puede ocurrir en las siguientes circunstancias: 1) cuando hay mayor cantidad de precursores, como en la hiperplasia suprarrenal congénita, el síndrome de Cushing, tumores funcionantes y poliquistosis ovárica, o 2) por aumento del tejido extraglandular, como en la obesidad, y dado que el principal estrógeno formado por esta vía es la estrona, también se produce una modificación en la interrelación estradiol-estrone.

Pérdida del estímulo de LH

La imposibilidad de obtener un nivel crítico de estrógenos que produzca retrocontrol positivo sobre la LH puede observarse en la insuficiencia relativa de producción de esteroides. Esta es la situación de las pacientes perimenopáusicas o que están en los estadios iniciales del fallo ovárico precoz, donde existe una insuficiencia folicular intrínseca o un defecto en la interacción entre el folículo y las gonadotrofinas, debido a la presencia de anticuerpos anti-receptores de FSH.

Defectos ováricos

Cualquier proceso local a nivel ovárico puede alterar la producción de esteroides, como en el caso de infecciones, endometriosis o procesos inmunológicos que alteren los pasos de la esteroideogenésis.

Los andrógenos ováricos locales inducen a atresia folicular. En los estados de anovulación crónica, existe un marcado microambiente androgénico con múltiples folículos pequeños por detención folicular.

De acuerdo con todo lo expuesto, la anovulación puede clasificarse del modo que se observa en la tabla 7-1.

Tabla 7-1. Clasificación de los estados anovulatorios

1. Anovulación por disfunción hipotalamohipofisaria.

- Causas psicogénas, estrés
 - Pérdida de peso
 - Ejercicio intenso
 - Anorexia nerviosa
 - Tumores hipofisarios
 - Síndrome de Sheehan
 - Síndrome de la silla turca vacía
- 2. Anovulación e hiperprolactinemia**
- Inducida por drogas
 - Adenoma
 - Funcional
- 3. Anovulación hiperandrogénica**
- Poliquistosis ovárica
 - Hipertrofia suprarrenal
 - Enfermedad de Cushing
 - Tumores
- 4. Anovulación hipergonadotrófica**
- Insuficiencia ovárica
 - Disgenesia gonadal
 - Ooforitis autoinmune

POLIQUISTOSIS OVÁRICA

En 1935, Stein y Leventhal describieron la asociación de un cuadro anatopatológico ovárico con determinadas manifestaciones clínicas que constituyeron el síndrome que llevó su nombre. Se caracterizaba por presentarse en mujeres jóvenes de 25 a 35 años de edad, que consultaban por cuadros de amenorrea, obesidad, hirsutismo, anovulación, con agrandamiento bilateral de los ovarios. Estos mostraban una superficie blanca, engrosada, configurando el llamado "gran ovario blanco de Barthel y Hermann", / que al corte presentaba una albúmina engrosada y consistente, y por debajo de ella numerosas cavidades quísticas dispuestas en forma de corona, compendiéndose entre sí. El hallazgo más importante desde el punto de vista histológico se basaba en el engrosamiento de sus tecas (hipertecosis).

El enfoque de este síndrome, tal como se lo describió primitivamente, se mantuvo rígido durante muchos años, diagnosticándose sólo cuando presentaba la totalidad de las características descriptas.

Más recientemente, sin embargo, se reconoció la heterogeneidad de las anomalías subyacentes. En la actualidad se sabe que este síndrome presenta numerosas etiologías y que el ovario poliquístico se desarrolla en respuesta a algunas de estas anomalías como resultado de un trastorno funcional.

Así, el cuadro puede producirse por un incremento de los andrógenos ováricos o ser secundario a una disfunción hipotálamo-hipofisaria o a un hiperandrogenismo adrenal, e incluso a hiperinsulinismos, entre otras causas.

El denominador común es un estado de anovulación crónica, condicionante de esterilidad, sumado a signos de hiperandrogenismo y alteraciones en los niveles de gonadotrofinas.

Fisiopatología

Numerosas hipótesis se han propuesto para explicar la fisiopatología de esta entidad, pero hasta el momento se desconocen a ciencia cierta cuáles son las causas que inician la enfermedad. Lo cierto es que existen algunas anomalías que describimos a continuación.

Secreción de andrógenos

Se han hallado niveles elevados de casi todas las hormonas androgénicas y sus precursores, o sea que tanto los andrógenos ováricos como los suprarrenales –éstos en menor medida– se encuentran aumentados. El aumento androgénico ovárico se determina por la elevación de los niveles de testosterona y androstenediona, que no son suprimidos por la administración de dexametasona, pero sí por el uso de análogos de la Gn-RH, lo cual sugiere su origen ovárico.

Generalmente la cifra de testosterona total se encuentra discretamente elevada, siendo la fracción libre de la misma la que presenta mayor ascenso, debido a la disminución de la globulina transportadora de andrógenos y estrógenos (SHBG).

Es más constante el aumento de androstenediona, que es transformada periféricamente en estrona, incrementando en forma considerable sus niveles. La causa del exceso de andrógenos ováricos se debe al estímulo producido por aumento de la LH que actúa sobre las células de la teca, por la falta de aromatización de los andrógenos debido al déficit de FSH (déficit de aromatasa). Los andrógenos adrenales se encuentran elevados en un 50% de estos pacientes, en especial la dehidroepiandrosterona (DHEA) y su sulfato (DHEA-S); estos andrógenos, de exclusivo origen adrenal, pueden ser suprimidos por administración de dexametasona, hecho que confirma la participación adrenal en la génesis de este trastorno.

Se han reconocido, además, niveles aumentados de 17-hidroxiprogesterona, como si existiese un déficit enzimático parcial de la 21-hidroxilasa, mecanismo que permanece poco claro hasta el momento.

Secreción de estrógenos

El exceso de andrógenos observado en la poliquistosis ovárica es el responsable de la elevación de los niveles totales de estrógenos, sobre todo de estrona.

Los niveles de estradiol se encuentran dentro del

rango normal en una fase folicular temprana; existe inversión de la relación estrona-estradiol debido a que el incremento de androstenediona y su conversión a estrona son más pronunciados que los de testosterona a estradiol.

Los sitios principales de esta conversión extraglandular son la piel, el músculo, el cerebro y el tejido adiposo.

A pesar del déficit de aromatización por disminución de FSH, la producción excesiva de andrógenos posibilita el incremento de estrona, como ya se mencionó.

Secreción de gonadotrofinas

Una de las características más constantes en este síndrome es la elevación de los niveles de LH con disminución de los de FSH e inversión de los niveles FSH/LH. Esta secreción alterada está mediada por un incremento de la liberación de Gn-RH hipotalámica.

La administración exógena de Gn-RH produce una exagerada liberación de LH, sugiriéndose que la alteración de los pulsos de Gn-RH se debería a una disociación de los mecanismos inhibidores dopamínérgicos y opioidérgicos sobre la actividad de las neuronas de la Gn-RH.

Esta alteración estaría mediada o inducida por una retroalimentación estrogénica inapropiada y no por una alteración hipotalámica primaria.

Además de los esteroides, que al presentar una secreción tónica no desencadenan los mecanismos de retroalimentación negativa sobre la FSH y positiva sobre la LH, otras sustancias de producción ovárica, como la inhibina folicular, contribuyen a disminuir la secreción de FSH hipofisaria.

Insulina y factores de crecimiento

Este síndrome se manifiesta con resistencia periférica a la insulina, intolerancia a la glucosa e hiperinsulinismo, existiendo correlación entre el grado de hiperandrogenismo y el de hiperinsulinismo. La disminución de la hiperinsulinemia provoca a su vez reducción del hiperandrogenismo.

Probablemente existen dos tipos de anomalidades en los receptores de insulina: a) defectos del receptor, por mutaciones del ADN que codifican las subunidades alfa y beta del receptor de insulina; b) presencia de autoanticuerpos contra el receptor de insulina. La insulina y los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF-1, IGF-2) desempeñan un papel importante en la foliculogénesis y esteroidogénesis.

Los IGF presentan similitud estructural y funcional con la insulina, y son sintetizados en numerosos tejidos, entre los que se encuentran los ovarios, bajo el control de la FSH. Existen receptores de IGF-1 en

los ovarios, que presentan similitud con los de insulina.

El hiperinsulismo y los IGF provocan producción de andrógenos por estímulo de la LH sobre las células tecales.

Prolactina

La hiperprolactinemia se encuentra en el 20 al 30% de las pacientes con poliquistosis ovárica, debido a que el hiperestrogenismo presente estimula el lactotropo hipofisario aumentando la concentración de prolactina. Además, los trastornos en la neurotransmisión, como la disminución de DOPA, serían también responsables del aumento de prolactina.

Resumiendo

Como podemos observar, la fisiopatología de la poliquistosis ovárica no está clara y no proviene de un trastorno específico del sistema hipotálamo-hipofisogonadal. Existe una variedad de factores dentro y fuera de este eje que se conjugan para producir este síndrome, que presenta siempre una condición común: hiperactividad de células tecales con inactividad de células de la granulosa. El estímulo sobre las células tecales provoca un hiperandrogenismo con aumento de androstenediona y testosterona, convirtiéndose éstas en estrona y estradiol y dando lugar al aumento de los niveles estrogénicos de este síndrome.

Como consecuencia de su retroalimentación positiva sobre la LH, la secreción sostenida de estrógenos produce un aumento anormal de la LH.

Existe un modelo teórico para explicar la génesis del hiperandrogenismo, que sostiene que el origen de este síndrome se debería a una adrenarca exagerada. El comienzo peripuberal de los síntomas y la gran respuesta androgénica al estímulo con adenocorticotrofina avalarían dicha hipótesis; además, el hiperandrogenismo, tanto ovárico como adrenal, puede representar la persistencia de la hiperfunción de la zona reticular, aportando más evidencias a este modelo.

Por otro lado, en condiciones normales, existe resistencia a la insulina en el período peripuberal asociada a un aumento de insulina e IGF-1. La insulina y la IGF-1 aumentan la producción de andrógenos mediados por la LH por parte de las células tecales. Tanto la insulina como la IGF-1 y los andrógenos disminuyen la SHBG.

La resistencia a la insulina en las pacientes con poliquistosis ovárica parece extenderse más allá del período puberal.

El hiperinsulinismo compensador es el responsable de la disminución de las globulinas transportadoras de andrógenos y estrógenos y del estímulo sobre las células tecales para producir andrógenos.

Los sucesos fisiopatológicos se esquematizan en la figura 7-1.

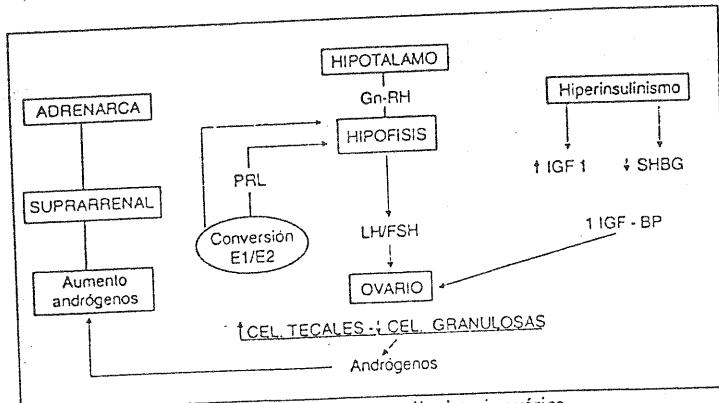


Fig. 7-1. Fisiología de la poliquistosis ovárica.

Anatomía patológica

Desde el punto de vista anatopatológico se puede observar un agrandamiento bilateral de los ovarios como sello patognomónico del síndrome. Existe una gran masa folicular semiadurante, con numerosos folículos que comienzan su maduración y adquieren un diámetro aproximado de 5 mm para luego atresiarse sin llegar a la maduración completa ni a la ovulación.

El aspecto macroscópico es característico (fig. 7-2); la superficie es blanca y lisa, y el tamaño puede llegar a ser dos o tres veces el normal.

Histológicamente el sector más superficial del estroma cortical (albugínea) se presenta esclerosado. El hallazgo más importante es el engrosamiento, a veces notable, de sus tecas, con hiperplasia de células tecales y estromales. También puede comprobarse un grado variable de hiperplasia del estroma cortical, con pequeños focos de luteinización, y se pre-

sentan acúmulos de citoplasma microvacuulado y sudanófilo.

Al no haber ovulaciones, no hay cuerpos amarillos funcionantes ni involutivos, así como tampoco cuerpos blancos, aunque en raras ocasiones es posible descubrir algún cuerpo amarillo en la superficie de un ovario propio de una poliquistosis, como consecuencia de alguna ovulación ocasional. La inactividad de las células de la granulosa está dada por la disminución de la acción de la FSH sobre las mismas. La atresia folicular obedece al aumento de andrógenos intrafoliculares.

Manifestaciones clínicas

Las características clínicas más comunes son anovulación crónica, esterilidad, trastornos menstruales, obesidad e hirsutismo.

El *hirsutismo* se observa aproximadamente en el 80 % de los casos, pudiendo en algunas oportunida-

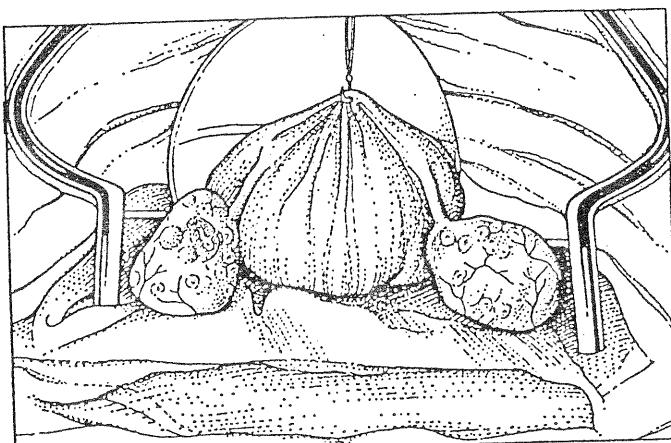


Fig. 7-2. Ovarios poliquísticos.

des asociarse con acné. Las áreas más afectadas son el mentón, el labio superior, la zona periareolar y la línea media corporal anterior.

La *amenorrea* es interrumpida en algunas ocasiones por metrorragias. Estas se deben generalmente al estímulo sostenido de la secreción estrogénica, que en algunos casos produce importantes hiperplasias de endometrio.

Como consecuencia de la *anovulación crónica* las pacientes presentan esterilidad, que puede revertirse con un tratamiento específico.

La *obesidad* se observa en el 50% de los casos, existiendo una estrecha relación entre ésta y la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo.

La *acantosis nigricans*, caracterizada por hiperpigmentación e hiperqueratosis de la piel, afecta generalmente la vulva, la raíz de los muslos, la nuca, las axilas, y en algunas ocasiones todos los pliegues dérmicos; está asociada con la obesidad y con la resistencia a la insulina en pacientes con poliquistosis ovárica. Este signo no es típico de este síndrome ya que suele observarse en otras patologías, como el carcinoma de páncreas o de colon, y es consecuencia del hiperinsulinismo crónico sobre la dermis.

La asociación de hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y *acantosis nigricans* constituye el síndrome HAIR-AN (hyperandrogenism, insulin resistance, *acantosis nigricans*).

Diagnóstico

En esta entidad podemos distinguir un patrón clínico, bioquímico y ecográfico.

Como hemos visto, las pacientes suelen presentar una sintomatología típica de comienzo peripuberal, con alteraciones menstruales, obesidad, hiperandrogenismo (*hirsutismo*, acné, etc.), esterilidad y *acantosis nigricans*. Pero además de ello las determinaciones hormonales basales son trascendentales para el diagnóstico y debe incluirse la determinación de gonadotrofinas (FSH y LH); es característico un aumento de LH con relación invertida de LH/FSH, mayor que en la fase folicular precoz. Los niveles de estradiol suelen estar elevados, siendo más evidentes los aumentos de la estrona y la relación estrona/estradiol.

Se debe evaluar el nivel plasmático de todos los andrógenos; característicamente hay un aumento de delta-4-androstenona y testosterona, y en algunos casos de DHEA o DHEA-S. Debe recordarse que la prolactina puede estar elevada; además, el dosaje de insulina basal o bajo prueba de tolerancia oral de la glucosa puede poner en evidencia el hiperinsulinismo.

En la ecografía existen algunos hallazgos muy claros que no siempre están presentes, como un aumento del tamaño ovárico y múltiples quistes subcapsulares, menores de 10 mm, que conforman una corona de folículos.

Tratamiento

Los objetivos básicos del tratamiento de estos pacientes consisten en restablecer la fertilidad, frenar la producción de andrógenos, reducir los riesgos del hiperestrogenismo sobre el endometrio, corregir los trastornos del ciclo y tratar de detener las alteraciones antiestéticas del crecimiento del vello, el acné, etc. Estos objetivos serán diferentes si la paciente busca o no descendencia.

Pacientes sin deseo de gestación

El tratamiento está dirigido a la sintomatología predominante. Los ciclos monofásicos pueden ser tratados con gestágenos naturales como la progesterona micronizada, 300 mg/día, desde el día 15º al 25º de un ciclo artificial preestablecido, o con medroxiprogesterona, 10 a 20 mg/día, desde el día 15º al 25º del ciclo. El objetivo con ambos esquemas es reducir los efectos indeseables de la estimulación estrogénica sostenida sobre el endometrio.

Los anticonceptivos orales pueden constituir otra forma de tratamiento y permitir disminuir los niveles de LH y la producción de andrógenos ováricos y aumentar la SHBG. Es aconsejable la utilización de anticonceptivos con dosis bajas de estrógenos y gestágenos sin efecto androgénico. Dentro de éstos es útil la combinación de etinilestradiol y gestodeno o de etinilestradiol y ciproterona.

Cuando la paciente presenta *hirsutismo*, éste puede ser de origen ovárico, adrenal o mixto. Si existe un componente adrenal será necesaria la supresión suprarrenal mediante la administración de glucocorticoides como la dexametasona, en dosis de 0,5 a 1 mg por día administrada a la noche, o de prednisolona, de 2 a 4 mg/día, también como dosis única nocturna. Los anticonceptivos, al aumentar los niveles de globulina de andrógenos y estrógenos, contribuyen a disminuir los andrógenos libres o biodisponibles.

Es útil la utilización de algunos antiandrógenos, como el acetato de ciproterona, la espironolactona, la flutamida, el finasteride, etc., porque actúan periféricamente a nivel del folículo piloso, bloqueando el receptor androgénico o disminuyendo la actividad de la 5-alfa-reductasa. El acetato de ciproterona se puede utilizar solo, en una dosis de 10 mg/día los primeros 15 días de un ciclo artificial, o asociado a etinilestradiol bajo la forma de una píldora anticonceptiva en una dosis de 2 mg y 3 mg de este estrógeno. La espironolactona, droga de elección primaria en el tratamiento del *hirsutismo*, se administra en una dosis diaria de 100 mg.

Cualquiera de los esquemas empleados requiere un tiempo prolongado para que se logre la mejoría del *hirsutismo*, que supera, en promedio, los seis meses.

Pacientes con deseo de gestación

Se deberá restablecer la fertilidad mediante drogas inductoras de la ovulación, pudiendo emplearse para ello el citrato de clomifeno, la gonadotrofina menopáusica humana, análogos de la Gn-RH o procedimientos quirúrgicos, como resección en cuña de los ovarios.

El citrato de clomifeno es un antiestrógeno sintético débil, y se lo considera la droga de primera elección para inducir la ovulación en pacientes con poliquistosis ovárica. Actúa compitiendo con los estrógenos endógenos por los receptores, desde el hipotálamo y la hipófisis hasta el efecto uterino; además inhibe la retroalimentación negativa de los estrógenos produciendo una liberación endógena de Gn-RH, FSH y LH.

La dosis inicial es de 50 mg/día durante 5 días a partir de una hemorragia por depravación inducida previamente (recordemos que la mayoría de las pacientes se presentan en amenorrea). Estas dosis pueden aumentarse, de acuerdo con la respuesta ovárica, hasta 150-200 mg diarios.

La tasa de ovulación con citrato de clomifeno es del 60 al 80% con una tasa de embarazos del 40 al 50%.

Puede asociarse a gonadotrofina menopáusica humana (HMG), potenciando de esta manera los efectos del clomifeno y brindando una carga exógena a la liberación endógena de gonadotrofinas. Un esquema clásico consiste en administrar clomifeno del 3^º al 7^º día y HMG del 8^º día en adelante, hasta alcanzar una maduración folicular (folículo mayor de 18 mm con niveles de estradiol que superen los 200 pg).

En casos de hiperandrogenismo suprarrenal suele ser útil la asociación de clomifeno con glucocorticoides (dexametasona: 0,5 -1 mg por día, o prednisona 2-4 mg/día; la dosis única nocturna suprime los andrógenos adrenales.)

En pacientes resistentes al clomifeno, o ante el fracaso de este tratamiento, puede recurrirse al empleo de HMG, que contiene 75 UI de FSH y 80 UI de LH por ampolla. Durante su administración se debe realizar un seguimiento estricto con ecografías y dosajes de estradiol seriado, ya que pueden presentarse cuadros de hiperestimulación ovárica. La tasa de embarazos logrados con el empleo de HMG es del 60%, debiendo recordarse que en un 20% se presentan embarazos múltiples.

Se pensó que la FSH pura era más beneficiosa ya que aumenta los niveles de FSH sin alterar el nivel de LH (ya elevado en pacientes con poliquistosis ovárica); sin embargo, las tasas de embarazo y del síndrome de hiperestimulación ovárica son similares a las de aquellas tratadas con HMG. El uso de HMG o de FSH pura debe asociarse a la gonadotrofina coriónica humana (HCG) en dosis de 10.000 UI para provocar el pico preovulatorio de LH.

Existen sustancias de estructura similar a la Gn-RH que compiten con esta hormona por el receptor, provocando, al comienzo de su administración, una descarga brusca de gonadotrofinas; no obstante, la administración continuada produce, por agotamiento de la reserva (*fenómeno de down regulation*), una disminución de la secreción gonadotrófica y por ende de los esteroides ováricos. Este fenómeno es utilizado para disminuir las gonadotrofinas y poner en cero al sistema, previamente a la inducción con gonadotrofinas. La administración de análogos de la Gn-RH es útil para disminuir los niveles elevados de LH y evitar los picos endógenos de ésta durante la inducción. Se utilizan dosis de 100 microgramos/día de acetato de leuprolide asociado a HMG.

Entre otros procedimientos inductores de la ovulación se encuentran algunos de carácter quirúrgico, como la resección en cuña de ambos ovarios. Dicho procedimiento se empleó desde 1906, lográndose en los ovarios poliquísticos la instauración de ciclos ovulatorios en un 88% de los casos. El mecanismo por el cual se restablece el ciclo normal no está claro. La reducción local de la producción de andrógenos por el ovario lograda por la extirpación de masa ovárica da como resultado una disminución de los efectos inhibidores sobre la maduración folicular. Actualmente este procedimiento se efectúa en raras ocasiones debido al éxito que se obtiene con los inductores de la ovulación. La electrocoagulación de las estructuras quísticas constituye una alternativa actual en el tratamiento; el mecanismo de acción es similar al de la resección cuneiforme, y se restablecen los ciclos ovulatorios regulares.

HIPERANDROGENISMO

El exceso de hormonas androgénicas en la mujer suele expresarse clínicamente por hirsutismo y/o acné. Ocasiona un problema estético, y por lo general se acompaña de un cuadro anovulatorio con su consecuente trastorno reproductivo.

Los procesos que conducen a un efecto androgénico aumentado incluyen la mayor producción de andrógenos por el ovario o la suprarrenal, la disminución de SHBG que lleva a un incremento de la testosterona libre circulante o una mayor sensibilidad del folículo piloso por hiperactividad de la enzima 5-alfa-reductasa.

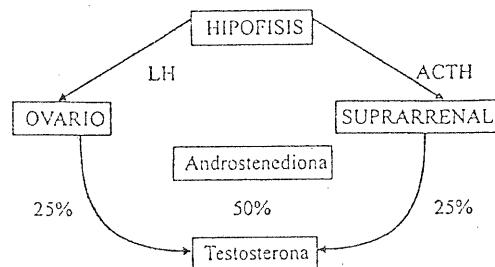
Fisiología de los andrógenos en la mujer

Los andrógenos en la mujer provienen de los ovarios (en las células de la teca), la corteza suprarrenal (zona reticular) y los tejidos periféricos (tejido adiposo, músculo); son tres también los andrógenos circulantes: testosterona, androstenediona y dehidroepiandrosterona (DHEA) y su sulfato.

La testosterona y la androstenediona son principalmente los andrógenos ováricos, y la DHEA y su sulfato, los adrenales. En los tejidos extraglandulares se produce la conversión de esteroides con escasa actividad biológica a andrógenos potentes, posibilitando altas concentraciones de andrógenos locales sin necesidad de altas concentraciones circulantes.

Testosterona

Es el andrógeno más potente, 10 veces más que la androstenediona y 20 veces más que la DHEA. Su acción hormonal se ejerce en forma directa sobre receptores específicos produciendo acciones anabólicas. Sin embargo, en las células blancas la testosterona actúa indirectamente debiendo reducirse a dihidrotestosterona (DHT), por acción de la 5-alfa-reductasa, para producir su acción. De la testosterona total circulante, un 25% proviene del ovario, otro 25% es de origen adrenal, y el 50% restante proviene de la conversión periférica de androstenediona.



La testosterona y la androstenediona son precursores de la DHT; prácticamente no existe secreción ovárica de esta última, lo cual sugiere que la DHT circulante refleja una actividad androgénica periférica.

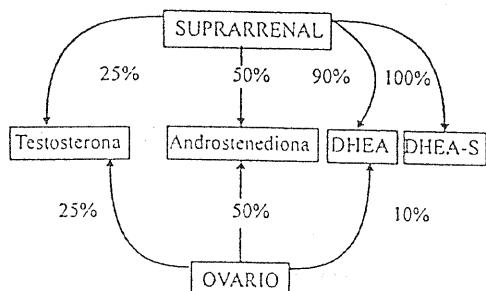
Delta-4-androstenediona

Es el principal andrógeno producido por el ovario, y se origina tanto en este órgano como en la glándula suprarrenal; tiene una potencia androgénica 10 veces inferior a la testosterona. Es el precursor de dos estrógenos en la biosíntesis ovárica.

Dehidroepiandrosterona y su sulfato (DHEA y DHEA-S)

Andrógenos débiles, de producción casi exclusivamente adrenal; sólo tienen el 10% de la potencia de la testosterona y las mismas oscilaciones diarias que el cortisol (ritmo circadiano), con un aumento a las 8 horas. La DHEA es en un 10% de origen ovárico, mientras que su sulfato es de origen totalmente adrenal.

Los niveles de ambas hormonas declinan en forma progresiva hacia la vejez. En la actualidad se evalúan posibles efectos protectores de estos esteroides contra el cáncer, la diabetes, el envejecimiento y enfermedades autoinmunes.



Androstenediol

En las células blancas, la testosterona y sus precursores son convertidos en DHT por acción de la enzima 5-alfa-reductasa. Los metabolitos de la DHT son el androstenediol (3-alfa-diol) y sus metabolitos conjugados con el ácido glucurónico. Los sitios donde se halla la enzima beta-glucuronidasa son la piel y las glándulas sebáceas. Los niveles circulantes de los 3-alfa-dioles reflejan la actividad androgénica periférica por lo que suelen ser indicadores de la hiperactividad de la 5-alfa-reductasa.

Globulina fijadora de los esteroides sexuales (SHBG)

La mayor parte de las hormonas esteroideas y tiroideas circulantes está unida a las albúminas y las globulinas. La albúmina las une en forma laxa y pueden disociarse con facilidad. Dentro de las globulinas, la SHBG une a estrógenos y a andrógenos con alta afinidad; la biodisponibilidad de las hormonas esteroideas depende de la fracción libre y en menor medida de la fracción unida a la albúmina.

Alrededor del 80% de la testosterona circulante se encuentra ligada a la SHBG, un 19% se une a la albúmina y sólo el 1% se encuentra libre o biodisponible. En la mujer hirsuta, existe en general disminución de la SHBG, aumentando de esta forma la testosterona libre.

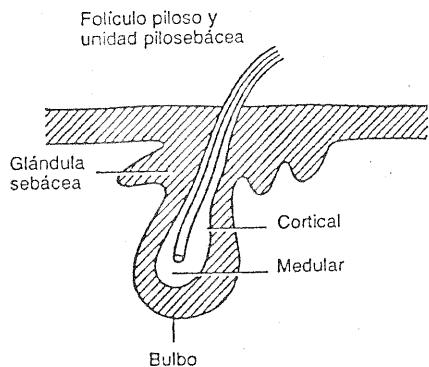
Se sintetiza en el hígado, y su producción es estimulada por los estrógenos y la tiroxina e inhibida por los andrógenos, razón por la cual en los hombres la capacidad de unión está disminuida y la fracción libre de testosterona es del 2 al 3%. Su capacidad de unión está aumentada en el embarazo y el hipertiroidismo y en los tratamientos con estrógenos; disminuye en el hipertiroidismo.

Otros factores que influyen en el metabolismo androgénico son la obesidad, la insulina y la prolactina. En la obesidad la mayor masa adiposa proporciona mayor cantidad de precursores androgénicos, que por conversión periférica se transforman en potentes andrógenos. La insulina aumenta la producción de andrógenos en cultivos de células tecales; así, la IGF-1 es un estimulador potente en la síntesis androgénica en presencia de LH. La prolactina, por su lado, produce disminución de la SHBG y aumenta los andrógenos libres.

Hirsutismo

Una de las manifestaciones del hiperandrogenismo en la mujer es la aparición de vello en áreas propias del varón. Cuando el aumento del vello se produce en zonas típicas de la mujer se denomina *hirsutosis*.

Un grado más grave de androgenización es la *virilización*, donde además del hirsutismo suelen aparecer aumento de la masa muscular, cambio en el timbre de la voz, aumento de la libido, amenorrea, atrofia mamaria, distribución grasa de aspecto masculino, clitoromegalia, etc. Estos casos, más raros, son en general producidos por tumores productores de andrógenos. Para poder comprender la fisiopatología y adoptar un enfoque racional de la evolución y el manejo del hirsutismo es necesario conocer la biología de los folículos pilosos y la unidad pilosebácea.



De acuerdo con el tamaño y las características del pelo podemos mencionar tres tipos de folículos:

1. Folículos pilosos vellosos: pequeños, finos, poco pigmentados; se hallan en todas las regiones del cuerpo, excepto cejas y pestañas.

2. Folículos medianos: mayor grosor y pigmento; se ubican en los antebrazos y piernas.

3. Folículos terminales: folículos pilosos grandes y pigmentados, con pelo grueso. Se hallan en el cuero cabelludo, la región axilar, la región pubiana en ambos sexos y en la cara y el tórax de los hombres; se denominan "vellos sexuales" porque responden a la acción de los esteroides sexuales.

El pelo no crece continuamente sino en forma cíclica, con fases alternas de actividad e inactividad, existiendo una *fase de crecimiento* o anágena, una *fase de involución* o catágena, y una *fase de reposo* o telógena. La longitud del pelo está determinada por la duración de la fase de crecimiento. Existen diferencias en la duración de esta fase en las distintas zonas del cuerpo; así, por ejemplo, el pelo del cuero cabelludo permanece en fase anágena por espacio de 2 a 6 años, con un breve período de reposo. En la cara, en cambio, la duración de la fase anágena es de 4 meses y la telógena de 2 meses.

Es importante conocer estas variaciones para poder evaluar el resultado de los tratamientos que se indiquen, especialmente los hormonales.

Las glándulas sebáceas y los folículos pilosos configuran la "unidad pilosebácea" (fig. 7-3). La piel y

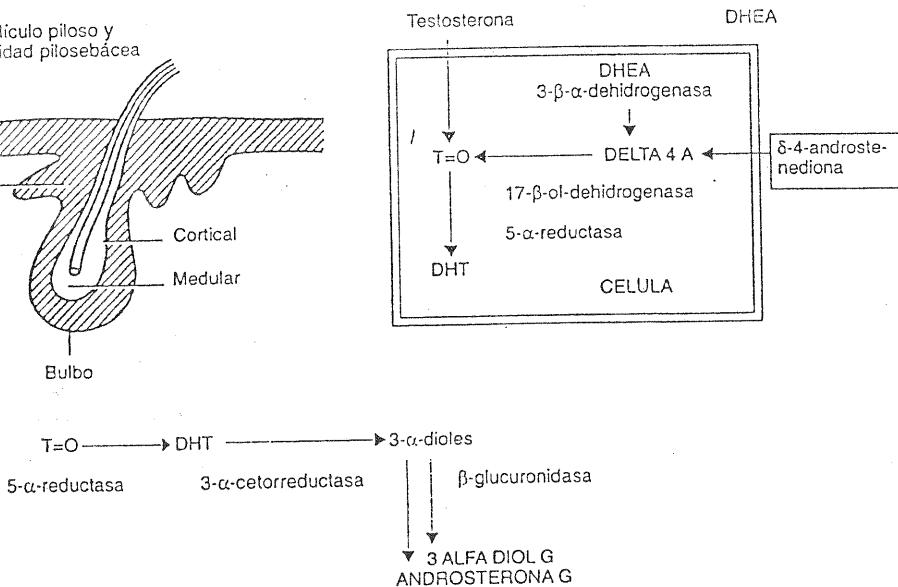


Fig. 7-3. La unidad pilosebácea.

los folículos pilosos constituyen receptores para andrógenos y estrógenos. Los andrógenos son los responsables de la iniciación del crecimiento, del aumento del diámetro y de la pigmentación. Los estrógenos actúan en sentido opuesto; o sea, retardan la velocidad de crecimiento y dan lugar a un vello fino y menos pigmentado.

En las mujeres hirsutas la conversión de DHEA, testosterona y androstenediona a DHT, parece estar acelerada, por lo que los folículos vellosos se transforman en terminales, en áreas sensibles a los andrógenos.

En la unidad pilosebácea la testosterona es convertida a DHT por acción de la 5-alfa-reductasa; además existe formación local de testosterona a partir de la DHEA, por acción de la 3-beta-hidroxiesteroidedeshidrogenasa; ésta se convierte en 4-androstenediona, que por acción de la 17-beta-hidroxiesteroidedeshidrogenasa se convierte en testosterona.

La DHT, por acción de la 3-alfa y 3-beta-cetoreductasa, es convertida en 3-alfa y 3-beta-androstenediol, producto final de la reducción de la DHT en la piel.

Los niveles sanguíneos de 3-alfa-dioles reflejan la acción de los andrógenos en los tejidos blanco y la actividad de la 5-alfa-reductasa.

Causas

El hiperandrogenismo puede tener origen ovárico, suprarrenal, mixto, periférico y secundario.

Hiperandrogenismo ovárico

Comprende el síndrome de ovario poliquístico (visible con anterioridad), los tumores ováricos y la hipertecosis ovárica.

Los tumores ováricos se encuentran entre las causas menos frecuentes de hirsutismo. Se destacan entre ellos los tumores de células hilares, los de células de Sertoli y Leydig (arrenoblastomas), el tecoma luteinizado, etcétera.

El más virilizante es el tumor de Sertoli-Leydig, con una producción fundamentalmente de testosterona en rango masculino, que ocasiona hirsutismo severo, alopecia, clitoromegalia, etcétera.

Los tumores de las células de la granulosa y los tecales constituyen los productores de hormonas más comunes del ovario. Por lo general esta producción es de tipo estrogénico, aunque con frecuencia pueden producir andrógenos debido a su componente tecal.

La hipertecosis ovárica fue descrita por Fraenkel en 1943; se caracteriza por islotes de células tecales luteinizadas en el estroma ovárico. Las diferencias con la poliquistosis ovárica son las siguientes: a) mayor grado de exceso de andrógenos, por lo cual los signos de androgenización son más severos que en la poliquistosis ovárica; b) niveles de gonadotrofinas normales (LH y FSH); c) ausencia de respuesta

al citrato de clomifeno, y d) presencia de un hiperinsulinismo mayor que en la poliquistosis ovárica.

Hiperandrogenismo suprarrenal

Incluye el síndrome de Cushing, el adenoma suprarrenal, el cáncer suprarrenal y los déficit enzimáticos.

El síndrome de Cushing es el resultado de un exceso crónico de glucocorticoides independientemente de la causa productora; en cambio, la enfermedad de Cushing es el hipercortisolismo debido a hipersecreción de ACTH hipofisaria.

El síndrome de Cushing puede clasificarse en:

a) Dependiente de ACTH

1. Exceso de ACTH hipofisaria (tumoral o no tumoral).
2. Secreción ectópica de ACTH tumoral.
3. Secreción de CRF tumoral.

b) Independiente de ACTH

1. Adenoma y carcinoma suprarrenal.
2. Tumor ovárico de restos adrenales.
3. Administración exógena de glucocorticoides.

Aproximadamente el 70% de las pacientes con este síndrome tienen la enfermedad de Cushing, causada generalmente por un adenoma hipofisario productor de ACTH, con una incidencia mayor en mujeres en edad reproductiva.

La paciente con enfermedad de Cushing es generalmente una mujer de 30 a 40 años de edad que presenta obesidad (facies de luna llena, giba dorsal), hipertensión, hipokalemia, debilidad muscular (especialmente en muslos y antebrazos), glucosuria, disminución de la tolerancia a la glucosa e hiperinsulinismo, erupciones púrpuras en nalgas y abdomen, hirsutismo por estimulación de andrógenos adrenales, osteoporosis por el efecto inhibidor del cortisol sobre el colágeno y el antagonismo de los corticoides sobre la vitamina D, amenorrea por alteración de la pulsosidad de la Gn-RH y el hiperandrogenismo adrenal.

La hiperplasia suprarrenal congénita se caractériza por defectos enzimáticos, siendo el más común la deficiencia de 21-hidroxilasa. Existen diversos grados de déficit enzimáticos cuya expresión clínica es la deficiencia de cortisol, la hiperplasia suprarrenal y el hiperandrogenismo. Se conoce una forma clásica que se manifiesta en la vida intrauterina y otra de comienzo tardío. El déficit de 21-hidroxilasa es un defecto familiar que se hereda con carácter autosómico recesivo, variando su frecuencia entre el 0,1 y el 3,7% (fig. 7-4). La 21-hidroxilasa es una enzima encargada de la síntesis del 11-desoxicortisol a partir de la 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) y vía final del cortisol, siendo además la que transforma la progesterona en desoxicorticosterona (DOCA); por tal motivo, la deficiencia de 21-hidroxilasa provoca aumento de los

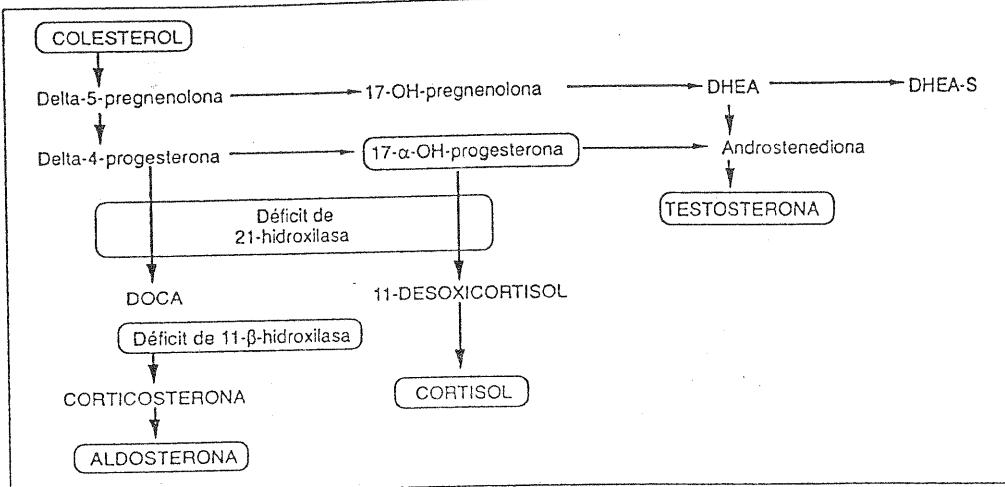


Fig. 7-4. Esquema de las transformaciones bioquímicas en las deficiencias de 21-hidroxilasa y 11-β-hidroxilasa.

precursores, sobre todo 17-OHP y andrógenos. En la forma clásica las mujeres nacen con genitales ambiguos y una incapacidad del 7% para retener sodio (perdedoras de sal) por déficit de aldosterona.

En la forma no clásica el comienzo es tardío y los síntomas son menos severos, asemejándose a la poliquistosis ovárica (PCO). Corresponde a una forma atenuada con manifestaciones puberales, presentando un déficit parcial de 21-hidroxilasa con deficiencia de cortisol y excesiva producción de 17-OHP, que orienta el diagnóstico; cuando estos valores se encuentran dentro de los límites normales, el diagnóstico se efectúa por una respuesta exagerada de la 17-OHP ante el estímulo de ACTH.

Otra alteración enzimática es el *déficit de 11-beta-hidroxilasa*, en el que existe una deficiente formación de cortisol y aldosterona con hipersecreción de ACTH y excesiva producción de DOCA, 11-desoxicortisol y andrógenos.

Hiperandrogenismo periférico

En la célula blanco (folículo piloso-glándula sebácea), la testosterona debe convertirse en dihidrotestosterona para ejercer sus efectos androgénicos; esta conversión es producida por la enzima 5-alfa-reductasa.

Hasta hace poco tiempo a las pacientes hirsutas con andrógenos circulantes normales se las catalogaba como portadoras de hirsutismo idiopático, aunque en la actualidad se conoce que la actividad de la 5-alfa-reductasa en estos casos está aumentada. Los metabolitos de la dihidrotestosterona (3-alfa-dioles) están aumentados, reflejando la hiperactividad de la 5-alfa-reductasa.

Hiperandrogenismo secundario

El aumento de la actividad androgénica puede ser secundario a la administración de ciertas drogas como el danazol, glucocorticoides, norestisterona, anabólicos, etc., o a cuadros de hipotiroidismo en los cuales existe una disminución de la SHBG y un aumento de los andrógenos libres o biodisponibles. La hiperlactinemia puede provocar disminución de la SHBG.

La obesidad es otra causa posible, dado que existe una mayor proporción de conversión periférica de andrógenos débiles en andrógenos más fuertes en el tejido adiposo, pudiéndose asociar a resistencia de la insulina e hiperinsulinismo, que estimula las células tecales para la producción de andrógenos.

Diagnóstico

El diagnóstico de hiperandrogenismo se basa fundamentalmente en los aspectos clínicos y bioquímicos.

Diagnóstico clínico

La evaluación inicial de la paciente hiperandrogénica consiste en la cuantificación del grado de hirsutismo. Para tal efecto, un método de evaluación aceptado universalmente es el puntaje de Ferriman y Galloway, que consiste en valorizar nueve zonas androgenosensibles y en otorgar una puntuación de 1 a 4 según la intensidad del incremento de vello (fig. 7-5).

De acuerdo con el puntaje obtenido tendremos tres categorías:

1. Hirsutismo leve: cuando la sumatoria del puntaje de cada zona es inferior o igual a 12.

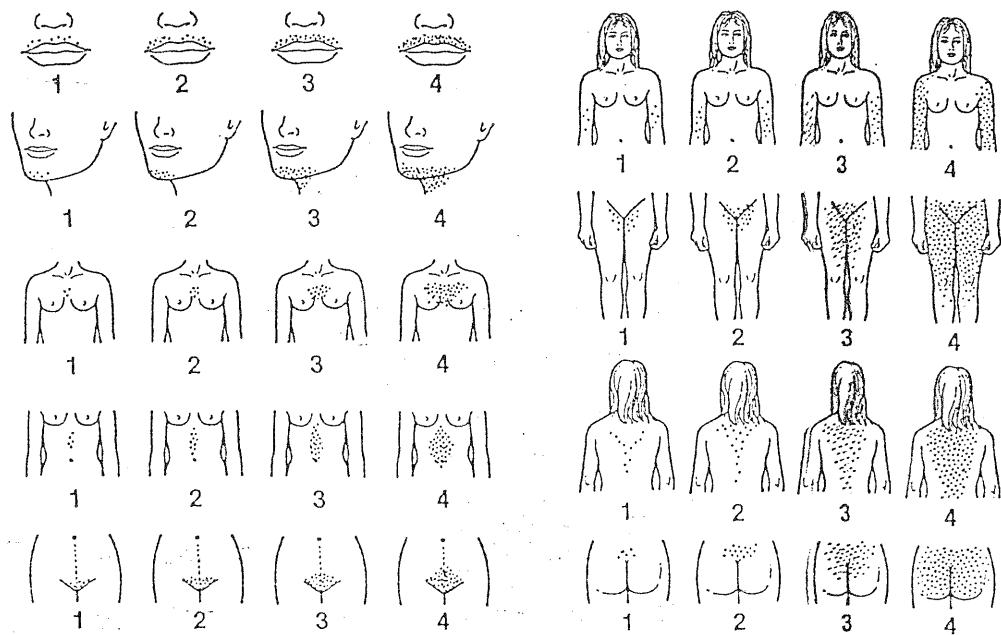


Fig. 7-5. Puntaje de Ferriman y Gallawey en la clasificación del hirsutismo.

2. Hirsutismo moderado: de 12 a 14 puntos.

3. Hirsutismo severo: de 24 a 36 puntos.

Como orientación etiológica, el interrogatorio no debe omitir los siguientes puntos: edad de comienzo, progresión de crecimiento, alteraciones del ciclo, ingesta de drogas y otros signos de virilización tales como acné, alopecia y clitoromegalia.

Diagnóstico bioquímico

Puede resumirse en los siguientes puntos (fig. 7-6): determinaciones hormonales basales, pruebas dinámicas de estímulo, pruebas dinámicas de inhibición y cateterismo venoso selectivo.

Determinaciones basales iniciales. Son tres: testosterona, DHEA-S y la 17-hidroxiprogesterona.

La testosterona es el andrógeno más potente, siendo su valor normal de 0,2 a 0,9 ng/ml; niveles superiores a 2 ng/ml deben hacer sospechar la presencia de un tumor productor de andrógenos. La testosterona total deriva un 50% de la conversión periférica, un 25% es de origen ovárico y otro 25%, de origen adrenal. En general, los niveles elevados inferiores al rango tumoral son patrimonio de la poliquistosis ovárica. Por la diversidad de su origen estos niveles son ineffectivos para determinar un sitio de producción, pero en ocasiones el nivel de testosterona total circulante puede ser normal, encontrándose sólo au-

mentada la fracción libre por disminución de la SHBG. En estas circunstancias deben que valorarse aquellas situaciones que alteren el nivel de producción de SHBG (hipotiroidismo, hiperprolactinemia, trastornos hepáticos, hiperinsulinemia, etcétera).

La DHEA-S es el andrógeno adrenal por excelencia; niveles superiores a 7.000 ng/ml deben sugerir la presencia de un tumor suprarrenal productor de andrógenos. A pesar de su origen, existen pacientes portadores de una poliquistosis ovárica con niveles elevados de DHEA-S; en estos casos se habla de una contribución adrenal como origen de la poliquistosis ovárica. En pacientes con DHEA-S elevada debe determinarse el nivel de cortisol plasmático o cortisol libre urinario para descartar un síndrome de Cushing.

La 17-hidroxiprogesterona es el marcador de la hiperplasia suprarrenal congénita; su aumento refleja un déficit congénito de 21-hidroxilasa. Cifras basales superiores a 10 ng/ml son suficientes para diagnosticar una hiperplasia suprarrenal congénita, mientras que niveles inferiores a éste obligan a realizar una prueba de estímulo con ACTH para poner de manifiesto este trastorno; estos casos son los de hiperplasia suprarrenal congénita de inicio tardío, donde es difícil el diagnóstico diferencial con la poliquistosis ovárica.

Pruebas dinámicas de estímulo: para realizarlas se inyecta por vía endovenosa 0,25 mg de ACTH sinté-

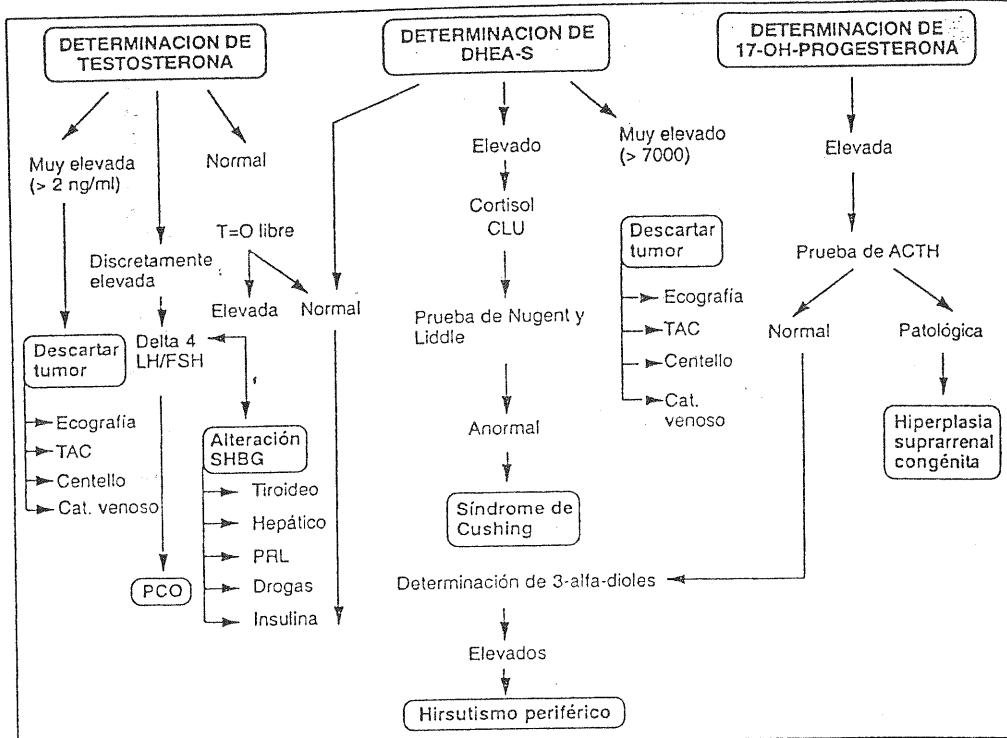


Fig. 7-6. Determinaciones basales en el diagnóstico del hirsutismo.

tica y se dosa 17-hidroxiprogesterona basal; el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita se da con cifras superiores a 10 ng/ml, indicando un déficit parcial de 21-hidroxilasa cifras de 4 y 5 ng/ml. A esta prueba se la denomina de ACTH rápida.

Pruebas dinámicas de inhibición. Se encuentran fundamentalmente dos, las pruebas de inhibición suprarrenal y las de inhibición ovárica. En casos de DHEA-S y cortisol elevados, para descartar un síndrome de Cushing deberán efectuarse *pruebas de inhibición con glucocorticoides*, siendo la más utilizada la prueba de inhibición con 1 mg de dexametasona: se obtiene una muestra de cortisol basal a las 08:00 horas, se administra 1 mg de dexametasona por la noche (23:00 hs.) y se efectúa nueva extracción a las 08:00 horas del día siguiente. En los sujetos normales el cortisol disminuye por debajo de 5 ng/dl. Si el nivel basal no es inhibido y permanece elevado, debe sospecharse un síndrome de Cushing. En este caso se recurrirá a una prueba con mayor inhibición; al igual que en la anterior, se efectúa una determinación basal de cortisol, se administran luego 2 mg de dexametasona durante dos días consecutivos (0,5 mg cada 6 horas durante dos días), y se efectúa una nueva determinación del cortisol. Si no

inhibe y el cortisol libre urinario está aumentado se hace diagnóstico de síndrome de Cushing.

La *prueba de inhibición ovárica* consiste en el uso de análogos de la Gn-RH que provocan una disminución gonadotrófica central (hipotalámica), por lo que descienden los esteroides ováricos; además es útil en los casos de andrógenos muy elevados, ya que los análogos no inhiben la secreción autónoma de un tumor.

Cateterismo selectivo de la vena ovárica o suprarrenal. Son de rara utilización. Está indicado en los casos de elevación muy importante de testosterona en los que no es posible precisar su origen con otros métodos, como la ecografía o la tomografía computada.

Tratamiento

El tratamiento del hiperandrogenismo consiste en la supresión de la fuente productora del exceso de andrógenos o la disminución de su actividad sobre la unidad pilosebácea.

A tal efecto podemos clasificar los procedimientos utilizados para el tratamiento del hirsutismo en supresión ovárica, supresión suprarrenal y bloqueo periférico.

Para la *supresión de los andrógenos ováricos* se pueden utilizar los anticonceptivos orales, los cuales, en forma secuencial, suprimen la esteroideogénesis ovárica y disminuyen la producción de testosterona, pudiendo emplearse cualquier combinación, incluso las nuevas píldoras con dosis bajas de estrógenos. Los estrógenos de los anticonceptivos reducen la secreción gonadotrófica, aumentan la concentración de SHBG, disminuyendo por lo tanto los andrógenos libres, y bajan la producción de andrógenos ováricos. La progesterona es uno de los primeros antiandrógenos conocidos, pero la acción supresora gonadotrófica es menor que la de los estrógenos. Suele utilizarse medroxiprogesterona de depósito en dosis de 150 mg cada 3 meses por vía intramuscular (Depo Provera).

La supresión de la función ovárica empleando agonistas de la Gn-RH puede ser también una alternativa, en especial si se usan agonistas de depósito (acetato de leuprolide), los cuales, con una dosis mensual, llevan a un profundo estado hipoestrogénico y a la abolición de los andrógenos ováricos. Los síntomas de carencia estrogénica producidos por los análogos pueden yugularse con el uso combinado de anticonceptivos orales.

La *supresión suprarrenal* se logra con glucocorticoides, administrando 0,25 mg de dexametasona como

dosis diaria nocturna para disminuir el pico de cortisol; este esquema también es de utilidad en los defectos congénitos (déficit de 21-hidroxilasa).

El ketoconazol (agente antiséptico) inhibe tanto la esteroideogénesis adrenal como la ovárica, aunque su utilización no es muy frecuente. En cuanto a los *bloqueantes periféricos*, el acetato de ciproterona posee propiedades gestágenas antiandrógenicas y antagonistas, compitiendo con el receptor de dihidrotestosterona. Se indica en dosis elevadas (50 mg/día).

La espironolactona se emplea comúnmente como diurético inhibidor de la aldosterona; tiene una notable similitud con la molécula de testosterona y cumple así con los receptores de dihidrotestosterona. La dosis usual es de 100 mg/día.

La flutamida es un potente antiandrógeno no esteroideo selectivo, sin actividad progestacional estrogénica ni glucocorticoidea. La dosis usual es de 250 mg/día.

El finasteride es un nuevo agente que inhibe la síntesis de la 5-alfa-reductasa, disminuyendo los niveles de dihidrotestosterona y de sus metabolitos (3-alfa-dioles). Este compuesto, utilizado originariamente para el tratamiento del adenoma de próstata, posee acción antiandrógenica, por lo que suele ser útil también en el manejo del hirsutismo administrando en dosis diarias de 5 mg.

8 Amenorreas

En la mujer normal, durante la época de la madurez sexual aparecen, siguiendo un ritmo de aproximadamente 28 días, pérdidas sanguíneas genitales denominadas *menstruaciones*, que son el resultado de un complejo proceso neuroendocrino, sólo interrumpido durante la gravidez y la lactancia.

Causas variadas que alteran en diverso grado este mecanismo hacen que la menstruación no se produzca; cuando su ausencia se prolonga más de 90 días, se ha convenido en designar a este fenómeno con el nombre de *amenorrea*, la cual no es una enfermedad sino un *síntoma* que se hace presente en diversas afecciones; por lo tanto, sólo un minucioso interrogatorio y un exhaustivo examen clínico permiten llegar al diagnóstico correcto.

CLASIFICACION

Según el punto de vista que se considere cabe hacer diversas clasificaciones.

En primer lugar se deben distinguir las amenorreas *fisiológicas* (embarazo, lactancia) de las que son el resultado de determinadas enfermedades, o sea, de las *patológicas*. En algunos casos el médico las provoca con el fin de obtener un estado semejante a la gestación; se trata de amenorreas *terapéuticas* o *iatrogénicas*.

Según el *tipo de lesión* sufrido por alguno de los eslabones de la cadena endocrina que intervienen en la producción del ciclo menstrual o de su órgano efector, las amenorreas son:

a) *Orgánicas*. Cuando un proceso patológico o agresión física ha destruido o lesionado gravemente alguno de los órganos que intervienen en el ciclo menstrual.

b) *Funcionales*. Si tales órganos sólo han sido alterados en su función por el agente agresor, ya sea en forma transitoria o definitiva.

Considerando el *momento de su aparición*, se las divide en:

a) *Primaria*. Cuando la menarca no se ha producido aún, pasada la edad correspondiente. Aquí cabe preguntar desde cuándo se puede considerar que una joven tiene una amenorrea o que se trata de una menarca tardía. El límite entre una menarca tardía y la amenorrea primaria no puede ser establecido en

forma terminante, ya que varía según los grupos étnicos y familiares o las regiones geográficas. Nosotros fijamos como límite prácticamente los 16 años de edad. Es importante conocer los antecedentes familiares, que en muchos casos revelan que la madre, tías o familiares directas han tenido su menarca tardeamente.

b) *Secundaria*. Si la falta menstrual, prolongada por más de tres meses, ocurre después de la menarca una vez establecidas las reglas normalmente o, más a menudo, con ritmo alterado.

Tomando en cuenta su *gravedad* se las clasifica en:

a) *De primer grado, leve o con estrógenos circulantes*. Se trata de una alteración consistente en la falta de ovulación, es decir, de ciclos monofásicos, pero que conserva sus funciones tróficas y somáticas; por tal motivo las pacientes presentan el aspecto físico de una mujer normal.

b) *De segundo grado, grave o sin estrógenos circulantes*. En estos casos fallan las tres funciones ováricas (generativa, trófica y somática), los ovarios apenas incrementan estrógenos y la atrofia de todos los sectores del aparato genital es manifiesta. El endometrio está escasamente proliferado, pero como los estrógenos no superan el umbral de respuesta hemorrágica, ésta no se produce.

Si se juzgan las amenorreas *según la cantidad de gonadotrofinas hipofisarias* presentes, serán:

a) *Hipogonadotróficas*. Cuando falla el complejo hipotálamo-hipofisario.

b) *Normogonadotróficas*. En estos casos la causa es uterina.

c) *Hipergonadotróficas*. Cuando el ovario ha perdido su capacidad de respuesta.

Si se toma en cuenta el *tenor de estrógenos*, serán:

a) *Anhormonales*. Por acentuada deficiencia o ausencia de maduración folicular.

b) *Hipo-hormonales*. Si falla la maduración del folículo (ciclo monofásico breve).

c) *Hiperhormonales*. Puede tratarse de la persistencia de un folículo maduro o de un cuerpo amarillo.

Según el *órgano alterado*, la amenorrea se clasifica en: *hipotalámica, hipofisaria, gonadal o uterina*.

La participación de las glándulas tiroides y suprarrenales en el normal funcionamiento del eje hipotáalamo-hipofisario-gonadal hace que se describan amenorreas *tiroideas* o *suprarrenales*.

CAUSAS

Mencionaremos las afecciones en que la amenorrea es un síntoma dentro de un cuadro clínico muy importante que las individualiza. Estos cuadros son agrupados de acuerdo con el órgano afectado, con sus características más sobresalientes.

Amenorreas hipotalámicas

Los trastornos hipotalámicos se diagnostican habitualmente por exclusión de lesiones hipofisarias y representan la categoría más común de la amenorrea hipogonadotrófica. Son frecuentes en situaciones de estrés y en las alteraciones bruscas del peso corporal, particularmente en adolescentes. Este tipo de amenorrea puede ser de causa orgánica o funcional.

Causas orgánicas

Cualquier lesión que afecte al núcleo arcuato o sus vías eferentes hacia la hipófisis puede alterar la secreción pulsátil de hormona liberadora de gonadotrofinas (Gn-RH) y dar lugar a un hipogonadismo hipogonadotrófico. Se describen procesos infecciosos (p. ej.: tuberculosis), traumáticos, tumorales, o lesiones sistémicas como la sarcoidosis y la histiocitosis. Dentro de las causas congénitas productoras de este tipo de amenorrea se reconocen los siguientes síndromes: 1) síndrome olfactogenital o de Kallmann; 2) síndrome de Babinsky-Fröhlich, y 3) síndrome de Laurence-Moon-Biedl.

Síndrome de Kallmann. Se caracteriza por un déficit congénito de Gn-RH y alteraciones de las vías olfatorias (amenorrea y anosmia). Las neuronas que producen Gn-RH, generadas a nivel de la fosita olfatoria y que normalmente migran al núcleo arcuato y al sistema límbico, no hacen esta migración y se atrofian, impidiendo a su vez el desarrollo de las neuronas olfatorias.

Es el síndrome orgánico más frecuente de amenorrea hipotalámica y su causa es hereditaria. Se lo observa más a menudo en varones que en mujeres, en una relación de 5:1 aproximadamente. En la mujer su frecuencia es de 1:50.000 y se transmite en forma recesiva, ligada al cromosoma X, aunque para algunos autores esta transmisión se haría de modo autosómico dominante.

Clínicamente se caracteriza por una amenorrea primaria con desarrollo mamario escaso o ausente, pudiendo existir vello axilar y pubiano por estímulo de los andrógenos adrenales. Los ovarios, el útero y los genitales externos son hipoplásicos. En la histo-

patología se observan en los ovarios numerosos folículos primordiales que conservan buena respuesta al ser estimulados con gonadotrofinas. La anosmia es un síntoma inconstante e incluso puede no existir, ya que puede haber cierto grado de olfacción a través de las vías olfatorias accesorias.

Suele existir un hipogonadismo hipogonadotrófico (FSH, LH y estrógenos disminuidos) con respuestas variables al estímulo de Gn-RH, ya que la primera administración de ésta suele provocar una respuesta como si se tratase de un déficit hipofisario; sin embargo, luego de la sensibilización con Gn-RH su administración suele provocar una respuesta gonadotrófica por debajo de la de los sujetos normales.

El diagnóstico diferencial debe efectuarse con lesiones orgánicas del hipotálamo del tipo de los tumores (craneofaringioma) o con el síndrome de Laurence-Moon-Biedl.

De acuerdo con el momento del diagnóstico y el objetivo que se persiga será el tratamiento a instituir. Durante la adolescencia se deberán administrar estrógenos en dosis sustitutivas para lograr el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios; dicha terapéutica se mantendrá durante la vida sexual activa, evitando de esta manera los efectos adversos del hipoeстrogenismo sobre la masa ósea y preservando el trofismo genital.

En cambio, cuando la paciente busca descendencia el tratamiento de elección es la administración de Gn-RH mediante bomba de infusión pulsátil por vía subcutánea. Si no se dispone de ella, puede recurrirse a la administración de gonadotrofina de mujer menopáusica (HMG).

Síndrome de Babinsky-Fröhlich. Provocado en general por lesiones hipotalámicas, se caracteriza clínicamente por obesidad, principalmente en la cintura pélviana, el abdomen y las piernas, escasa estatura, cara de luna llena e hipogonadismo.

Síndrome de Laurence-Moon-Biedl. Es congénito y se pone de manifiesto por obesidad, polisíndactilia, retardo mental, retinitis pigmentaria y ausencia de desarrollo genital.

Causas funcionales

Constituyen una de las causas más frecuentes de amenorrea secundaria y obedecen a una alteración en la secreción de la Gn-RH por bloqueo sobre el núcleo arcuato, que suele ser transitorio y reversible. La forma clínica más grave es la anorexia nerviosa. Dentro de las amenorreas hipotalámicas de causa funcional pueden distinguirse los siguientes cuadros: 1) amenorrea y pérdida de peso; 2) amenorrea y ejercicio; 3) amenorrea psicógena; 4) anorexia nerviosa y 5) amenorrea pospildora.

Amenorrea y pérdida de peso. En 1971, Frisch propuso la hipótesis del llamado peso crítico para que se produzca el desarrollo y el mantenimiento de

la regularidad menstrual. En efecto, son necesarios un peso adecuado y un porcentaje de grasa corporal por encima de un nivel crítico para mantener la función menstrual. Se requiere aproximadamente un 17% de grasa corporal para iniciar la menarca y alrededor de un 22% de la misma para mantener los ciclos. La instalación de la amenorrea es proporcional a la velocidad con que se produzca la pérdida de peso y es precoz en las pérdidas bruscas.

En estos casos, la amenorrea obedece a una alteración hipotalámica similar a la de la anorexia nerviosa. Existe supresión o bloqueo de la secreción pulsátil de Gn-RH por efecto sobre el núcleo arcuato y la mujer vuelve al estado prepupal. Con la recuperación del peso se observa un incremento de la respuesta gonadotrófica a la administración de la Gn-RH.

Por otra parte, la aromatización de andrógenos a estrógenos se produce en el tejido adiposo y en estos casos existiría mayor cantidad de catecolestrógenos que ejercen un control dopamínérigo de la secreción de Gn-RH.

Amenorrea y ejercicio. Se observa una correlación significativa entre el ejercicio extremo y el atraso en la menarca, así como un incremento en la incidencia de trastornos inmenstruales y amenorrea.

Los grados variables de estos trastornos se correlacionan con la duración y la intensidad de la actividad. La incidencia es mucho mayor en las atletas que compiten y en las bailarinas de ballet (40-50%).

Como ya se mencionó, existe un nivel crítico de grasa corporal de alrededor del 22% para mantener los ciclos. Una pérdida de peso del 10-15% se correlaciona con una pérdida del 30% de grasa corporal.

Pero en las deportistas no sólo el peso o la grasa corporal son los factores productores de amenorrea, ya que ciertas bailarinas que interrumpen el entrenamiento (por lesión) recuperan transitoriamente sus ciclos sin que su peso se haya modificado.

El estrés crónico y el gasto energético juegan un rol importante por la participación de opioides endógenos en la regulación del ciclo. La liberación de endorfinas actúa sobre el núcleo arcuato inhibiendo la secreción de Gn-RH y aumentando los niveles de prolactina por supresión dopamínérigo hipotalámica. Existe una disminución en la frecuencia y en la amplitud de los pulsos de gonadotrofinas generada por una alteración en la secreción de Gn-RH. Además en estas pacientes se encuentra alterado el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, con aumento en los niveles de cortisol plasmático y de adrenocorticotrofina (ACTH).

Con respecto a la melatonina, se observa un incremento tanto diurno como nocturno en su secreción, y en las amenorreas el incremento nocturno es más manifiesto.

En resumen, estas pacientes presentan un aumento en los niveles de ACTH, cortisol, prolactina, beta-

endorfinas y melatonina, y una disminución de gonadotrofinas.

Amenorrea psicógena. Hace más de medio siglo que numerosos autores ofrecieron evidencias de los mecanismos hipotalámicos por los cuales el estrés psicógeno altera la función ovárica.

Es, probablemente, la causa funcional más frecuente de amenorrea secundaria. Cualquier situación que produzca un cambio en la adaptación psicológica puede provocarla (enfermedades, muerte de un familiar, cambio de situación conyugal-laboral, etc.).

Desde el punto de vista fisiopatológico existe una disminución en la secreción de Gn-RH provocada por un aumento de beta-endorfinas, las cuales modulan la secreción de Gn-RH por activación de neuronas opioidérgicas y dopamínérgicas. Así, mediante el bloqueo de los receptores opioideos con antagonistas como la naloxona y el bloqueo dopamínérico con metoclopramida, se observa un aumento de la secreción de LH.

Otro de los factores fisiopatológicos involucrados en la depresión es la hipersecreción de cortisol. El nivel medio diario de esta hormona se encuentra aumentado por un incremento de los pulsos del factor liberador de corticotropina (CRF) hipotalámico, el cual inhibe la liberación de Gn-RH. También se han hallado alteraciones en la secreción nocturna de melatonina.

Anorexia nerviosa. Este cuadro representa la situación extrema de la amenorrea hipotalámica en la que coinciden una pérdida importante de peso junto con un estrés emocional e hiperactividad física.

Existen tres aspectos interrelacionados: 1) alteraciones neuroendocrinas y metabólicas; 2) factores psicogénos, y 3) desnutrición, que por razones didácticas analizaremos separadamente.

Alteraciones neuroendocrinas. La amenorrea, signo constante de la anorexia nerviosa, se debe a una marcada disminución de gonadotrofinas, comparable a la del estado prepupal. Está producida por una disminución de la frecuencia de pulso de la LH por menor liberación pulsátil de la Gn-RH hipotalámica. La respuesta de las gonadotrofinas a la Gn-RH exógena suele ser variable de acuerdo con la gravedad del cuadro, pero en general remedia un patrón prepupal con mayor respuesta a la FSH que a la LH.

La recuperación nutricional se acompaña de respuesta puberal a la Gn-RH con mayor respuesta de LH. El cese de la función menstrual en este cuadro puede considerarse como un mecanismo protector del organismo en presencia de un déficit nutricional.

La secreción de estradiol está disminuida, existiendo una desviación del metabolismo del estradiol con aumento de catecolestrógenos. Estos son antiestrógenos endógenos ya que se unen a los receptores estrogenicos sin producir acción biológica específica. Este estado predispone a la osteopenia y la osteopor-

rosis, que se correlacionan con la duración de la amenorrea.

En el metabolismo androgénico se observa una disminución de la actividad de la 5-alfa-reductasa; por esta razón, el desarrollo de lanugo puede tener relación con la menor acción androgénica ejercida sobre el folículo piloso.

Todo esto se acompaña de un incremento del cortisol plasmático y del cortisol libre urinario, semejante al observado en pacientes con depresión grave, alcoholismo y síndrome de Cushing. El nivel de adrenocorticotrofina (ACTH) es normal, pero la respuesta al factor hipotalámico liberador de corticotrofina (CRH) está disminuida.

En contraste con los niveles aumentados de cortisol, los andrógenos adrenales están disminuidos, en especial la dehidroepiandrosterona (DHEA).

Existe además una disminución de los niveles de T₃ debido a una reducción periférica del pasaje de T₃ a T₄ con mayor formación de T₃ reversa (rT_3), causada fundamentalmente por la desnutrición.

Factores psicogénicos. La anorexia nerviosa es una enfermedad psiconeuroendocrina caracterizada por un conjunto de síntomas y signos que incluyen un rechazo contundente a mantener el peso corporal por encima del valor infinito normal (por ejemplo, pérdida de peso de hasta un 15% del peso teórico); esto se asocia a un miedo intenso a ganar peso aunque la paciente esté por debajo de lo normal, por pérdida de la percepción de la silueta corporal o de la talla. Se acompaña de una ausencia de por lo menos tres períodos menstruales consecutivos.

La anorexia nerviosa predomina marcadamente en adolescentes que buscan en forma obsesiva la delgadez mediante dietas inflexibles, con una personalidad hiperactiva, por lo general de tipo obsesivo-compulsivo.

Desnutrición. Los signos y síntomas físicos que se destacan son hipotermia, hipotensión, bradicardia, lanugo, vómitos, constipación, hipercarotinemia, diabetes insípida. Es común observar el uso y abuso de diuréticos y laxantes, que pueden llevar a una hipopotasemia severa.

El tratamiento es sumamente complicado y puede ser necesario recurrir a la alimentación parenteral, en los casos severos, con pérdida superior al 40% del peso corporal. El pilar terapéutico fundamental es la psicoterapia, y se han ensayado varios agentes neurofarmacológicos como la levodopa y la ciproheptadina.

La duración prolongada de la enfermedad, la presencia de bulimia y vómitos, la mala relación con los progenitores y la desadaptación al medio social constituyen elementos de gravedad de muy mal pronóstico.

Amenorrea pospíldora. La amenorrea que se produce después de la suspensión de los anticonceptivos orales es un hecho poco frecuente, con una inci-

dencia que varía entre el 1,5 y el 3% de las usuarias.

El origen hipotalámico de esta entidad se explica por la persistencia del feedback negativo de los contraceptivos sobre los centros hipotalámicos luego de haber suspendido su administración. Este fenómeno es reversible y se relaciona con anomalías previas del eje, existiendo en la mayoría de los casos antecedentes de anovulación crónica hipotalámica.

Se observa con frecuencia, como causa subyacente, la aparición de hiperprolactinemia debida a la activación de los lactotropos generados por los estrógenos contenidos en la píldora, aunque esta última razón invalidaría el carácter hipotalámico de este cuadro.

Amenorreas hipofisarias

Estas amenorreas, al igual que las de origen hipotalámico, pueden responder a causas orgánicas o funcionales.

Causas orgánicas

Se distinguen las siguientes: 1) adenomas hipofisarios; 2) tumores no secretantes; 3) craneofaringiomas; 4) adenomas prolactinicos; 5) tumores secretores de tirotrofina (TSH); 6) tumores secretores de gonadotrofinas; 7) tumores secretores de hormona de crecimiento (GH); 8) tumores secretores de ACTH; 9) síndrome de Sheehan; 10) síndrome de la silla turca vacía.

Adenomas hipofisarios. Son los tumores más frecuentes de la hipófisis, calculándose que el 10% de los tumores intracraneanos son de este tipo. Con las nuevas técnicas de diagnóstico por imágenes, como la tomografía axial computada (TAC) y la resonancia nuclear magnética (RNM), se ha incrementado el diagnóstico de los mismos, ya que esta tecnología puede detectar tumores que antes pasaban inadvertidos. En el pasado se clasificaban, de acuerdo con la respuesta a la tinción, en acidófilos, cromófobos y basófilos. Hoy, gracias a métodos de inmunohistoquímica, es posible identificar las hormonas producidas por cada uno de ellos y clasificarlas según la hormona que secretan. Los tumores hipofisarios en general pueden interferir en la función ovulatoria por tres mecanismos: a) compresión del sistema vascular porta-hipofisario limitando la llegada de factores hipotalámicos y dopamina; b) destrucción del tejido hipofisario normal, y c) aumento de la secreción de hormonas por el tumor, que interfiere en la función gonadal.

Tumores no secretantes. Más del 20% de los tumores hipofisarios no se asocian con hipersecreción hormonal. Son los llamados tumores no secretantes (antiguamente llamados cromófobos) o no funcionantes. Se denominan, de acuerdo con su morfología, adenomas de "células nulas" o núclocítomas.

Son de crecimiento relativamente rápido, por lo

cual el diagnóstico en fase incipiente es raro y generalmente se los detecta cuando son macroadenomas.

Craneofaringiomas. Se trata de tumores selares y paraselares originados de restos celulares pluripotenciales del proceso embrionario de la adenohipófisis; son característicos de la infancia y predominantemente intraselares.

Los primeros síntomas suelen ser visuales y luego están asociados con la hipertensión endocraneana. En la mujer suele producir amenorrea y galactorrea.

Radiológicamente existen dos signos típicos: los quistes intratumorales y las microcalcificaciones.

Adenomas prolactínicos. Representan el 70% de todos los adenomas hipofisarios; se desarrollan en la parte lateral de la hipófisis y producen distorsiones asimétricas de la silla turca. Según su tamaño, mayor o menor de 10 mm, se los divide en microadenomas y macroadenomas.

La amenorrea asociada a niveles elevados de prolactina (PR) parece obedecer a una inhibición de la Gn-RH hipotalámica, que provoca una disminución de gonadotrofina mediada por prolactina (acción antidopamínérgica).

Mientras que la amenorrea es un síntoma frecuente, sólo un 30% de los casos presentan galactorrea, la cual puede ser provocada o espontánea, siendo esta última dos veces más frecuente que la primera. Los síntomas clínicos no siempre se correlacionan con el nivel de prolactina y esto obedece a la heterogeneidad de las formas moleculares de prolactina glicosilada (con poca acción biológica) y no glicosilada (bioactiva) producida por el tumor.

Otros síntomas clínicos incluyen los trastornos visuales, que ocurren cuando existen alteraciones quiasmáticas y se manifiestan por hemianopsia bitemporal y cefaleas. El cuadro completo de esta entidad se caracteriza por amenorrea, galactorrea, trastornos del campo visual y cefalea, con valores de prolactina generalmente superiores a los 100 ng/ml.

En un intento de determinar si las hiperprolactinemias son de causa funcional o tumoral se emplean pruebas dinámicas de estimulo (pruebas de la TRH, metoclopramida, sulpirida) o de inhibición (prueba de la bromocriptina). Como los tumores suelen tener secreción autónoma, la respuesta a estas pruebas es en general pobre o nula.

Para informar sobre el tamaño y la forma de la región selar, el mejor método es la RNM, que fue reemplazando paulatinamente a la radiografía selar de frente y perfil y a la TAC. No se deben olvidar los estudios oftalmológicos, entre los que se destacan el campo visual, la prueba de agudeza visual y el fondo de ojo, que pueden estar alterados en los macroadenomas.

El tratamiento de los microadenomas es por lo general médico, y se utilizan agonistas dopamínérgicos, bromocriptina, lisurida y cabergolina. En los de mayor tamaño se recurre al tratamiento quirúrgico mediante la extirpación del tumor por vía transesfenoidal.

Tumores secretores de TSH. En estos raros tumores coexisten niveles elevados de TSH y de tiroxina con signos clínicos de hipertiroidismo. La secreción autónoma de TSH por el adenoma no es suprimida por las hormonas tiroideas y no responde a la prueba de estimulo con TRH ni de inhibición con dopamina.

Tumores secretores de gonadotrofinas. Los tumores productores de FSH o LH o de ambas hormonas son más fáciles de reconocer en hombres que en mujeres. Sobre el testículo, la estimulación gonadotrófica produce niveles elevados de testosterona y dihidrotestosterona.

Estos tumores liberan constantemente subunidades alfa y beta a diferencia de otros, secretores de glucoproteínas, que liberan solamente subunidades alfa. La secreción de subunidades beta de la LH es un aspecto adicional.

Desde el punto de vista bioquímico se encuentran niveles elevados de la LH y FSH con estrógenos normales o elevados, y las gonadotrofinas no son inhibidas por el uso de análogos de la Gn-RH.

Tumores productores GH. Acromegalía. La hiposecreción tumoral de hormona de crecimiento provoca gigantismo en niños y acromegalía en adultos. En estos últimos se observa un crecimiento desproporcionado del esqueleto, especialmente en cráneo, manos y pies. La impotencia en los hombres y la amenorrea y el hirsutismo en las mujeres son manifestaciones frecuentes.

Estos signos se deben a la acción directa de la GH o a una acción indirecta a través de factores de crecimiento y factor de crecimiento insulínico (IGF-1). Puede existir además un incremento de los niveles de PRL al igual que un aumento de andrógenos adrenales causantes del hirsutismo.

La amenorrea se debe a la disminución de gonadotrofinas por una alteración en la secreción de la Gn-RH. Puede observarse hiperglucemia e hiperinsulinemia.

Tumores secretores de ACTH. Enfermedad de Cushing. Los adenomas hipofisarios productores de ACTH son raros; se los observa con más frecuencia en mujeres que en hombres en edad reproductiva (20-40 años).

Los síntomas clásicos son hipertensión, amenorrea, obesidad, facies de "luna llena", estrías abdominales, hirsutismo, debilidad muscular, hiperglucemia y depresión.

Los mecanismos productores de amenorrea en estas pacientes dependerán de una disfunción de la Gn-RH provocada por la acción del CRH, que al aumentar el tono serotoninérgico negativiza su secreción.

Por otro lado, la alteración en la esteroideogenésis se debe al exceso de andrógenos de origen adrenal y extraglandular por la obesidad.

Síndrome de Sheehan. En 1939, Sheehan describió un síndrome de panhipopituitarismo secundario a necrosis hipofisaria posparto.

Durante el embarazo la hipófisis aumenta casi al doble de su tamaño debido a hiperplasia e hipertrofia de los lactotropos.

En las hemorragias posparto importantes, con hipotensión y shock, puede producirse una brusca reducción del flujo sanguíneo en el sistema portal, que condiciona la isquemia y posterior necrosis de la hipófisis. En la mayoría de los casos el cuadro se produce en el posparto, durante el alumbramiento, por retención placentaria o atonía uterina.

El grado de hipopituitarismo es variable y depende de la cantidad de tejido afectado, por lo cual aparecen las llamadas formas parciales del síndrome.

Las primeras manifestaciones son la ausencia de la lactancia (amenorrea, agalactia) y la involución mamaria. Rápidamente se desarrollan astenia, hipotensión, pérdida del vello pubiano y axilar y despigmentación genital y areolar.

La amenorrea posparto con agalactia orienta el diagnóstico, que se confirma a partir de valores disminuidos de gonadotrofinas, PRL, TSH y cortisol, y de la ausencia de respuesta a las pruebas de estímulo hipotalámico (TRH, GnRH y CRH).

El tratamiento consiste en la sustitución hormonal en todas las líneas afectadas. Se indicarán corticoides, levotiroxina y estrógenos.

Síndrome de la silla turca vacía. Se trata de un aracnoideocele, es decir, de una herniación de la aracnoides a través del diafragma de la silla turca; así, la silla turca se encuentra llena de líquido cefalorraquídeo y la hipófisis aparece aplanaada.

Existen dos formas: la primaria o idiopática, donde no hay antecedentes de lesión hipofisaria, y la secundaria, cuando el cuadro aparece luego de una cirugía, necrosis o irradiación.

La radiología de la silla turca revela en estos casos un agrandamiento difuso de la misma, con un aspecto abalonado. El diagnóstico se confirma mediante la TAC contrastada al demostrarse la presencia de contraste dentro de la región sellar. Las determinaciones hormonales muestran un hipopituitarismo parcial o completo similar al del síndrome de Sheehan.

Si se acompaña de hiperprolactinemia con cuadro de amenorrea-galactorrea se tratará con agentes dopamínergicos como la bromocriptina. Sólo en casos graves de hipopituitarismo deberá recurrirse a la sustitución hormonal de los ejes afectados.

Causas funcionales: hiperprolactinemia

La secreción inapropiada de prolactina es una de las causas más frecuentes de amenorrea. Esta hormona, aislada por Lewis en 1971, es una molécula peptídica de 198 aminoácidos, que tiene un ritmo circadiano de secreción con un pico máximo a las 4 o 5 horas de comenzado el sueño (ritmo nictomeral). Es la principal hormona que interviene en la síntesis de leche en el embarazo y la lactancia.

Su secreción se encuentra sometida a un control inhibitorio hipotalámico. La dopamina es el factor inhibidor más importante; se sintetiza en el núcleo arcuato del hipotálamo, llega a la hipófisis a través del sistema porta-hipofisario y se une a receptores en la célula lactotropa inhibiendo la síntesis de prolactina.

Otro factor inhibitorio es el GABA (ácido gamma-aminobutírico).

La TRH hipotalámica es considerada uno de los posibles factores liberadores de prolactina, así como también el VIP (péptido intestinal vasoactivo), la histamina y los opiáceos, los cuales, inhibiendo la dopamina, estimulan su secreción.

Los estrógenos son potentes estimulantes de lactotropos sobre receptores específicos o por disminución de dopamina.

La prolactina es la principal hormona mamotrófica y lactogénica, pero además juega un papel en la regulación de la esteroideogénesis ovárica y adrenal.

Durante el embarazo, el aumento del nivel de prolactina comienza a las 7-8 semanas de gestación, incrementándose con el curso del mismo hasta llegar a valores que oscilan entre 300 y 400 ng/ml en el tercer trimestre. Luego del parto, los niveles disminuyen un 50% (la succión provoca aumentos transitorios de hasta 10 veces los valores basales y el retorno a la normalidad se produce recién a los 4-5 meses del posparto).

Los mecanismos por los cuales la *hiperprolactinemia* da lugar a alteraciones del ciclo menstrual pueden resumirse como sigue: 1) disfunción hipotálamo-hipofiso-gonalal; el aumento de prolactina ejerce un efecto inhibitorio sobre la secreción pulsátil de Gn-RH, que lleva a una menor frecuencia de amplitud de los pulsos de LH; 2) inhibición de la producción estrogénica mediada por FSH; 3) regulación del desarrollo de receptores de LH en el cuerpo lúteo, con alteración de la fase lútea por disminución de la progesterona; 4) disminución de la SHBG (globulina transportadora de esteroides sexuales), que condiciona un incremento de esteroides libres, tanto de estrógenos como de andrógenos.

Según su etiología, las hiperprolactinemias pueden dividirse en tres grandes grupos: fisiológicas, funcionales y orgánicas (tabla 8-1).

Al diagnóstico de esta entidad se llega por cuatro caminos que forman una unidad: las características clínicas y las alteraciones bioquímicas, radiológicas y oftalmológicas. A medida que aumenta el nivel de prolactina será mayor la alteración del ciclo menstrual; primero pueden presentarse alteraciones en la fase lútea (fase lútea inadecuada), luego se pasa a la oligomenorrea y se termina en anímenorrea.

Dentro del *cuadro clínico*, el síntoma clave es la galactorrea, que no siempre es sinónimo de hiperprolactinemia, ya que un 30-40% de las galactorreas cursan con niveles normales de prolactina.

Tabla 8-1. Etiología de las hiperprolactinemias.

A. CAUSAS FISIOLOGICAS

- Coito
- Actividad física
- Sueño
- Estrés
- Hipoglucemia
- Embarazo
- Lactancia

B. CAUSAS FUNCIONALES

- Bloqueo del receptor de dopamina
 - Fenotiazinas
 - Butirofenonas
 - Benzaminas
- Interferencia en la síntesis de dopamina
- Inhibición de la liberación de dopamina
- Bloqueo del receptor H₂
 - Cimetidina
 - Ranitidina
 - Difenhidramina
- Bloqueo de los canales de calcio
 - Verapamilo
- Mecanismo mixto
 - Anticonceptivos
 - Antidepresivos tricíclicos

C. CAUSAS ORGANICAS

- Endocrinopatías
 - Hipotiroidismo
 - Acromegalia
 - Poliquistosis ovárica
 - Enfermedad de Cushing
- Reflejos o neurógenas
 - Trauma torácico
 - Herpes zoster
 - Quemaduras
 - Estimulaciones del pezón
- Insuficiencia renal
- Insuficiencia hepática

Existen varias *pruebas de laboratorio* para valorar la reserva funcional de prolactina. Entre las de estimulación pueden mencionarse la sulpirida, la metoclopramida y la de TRH; esta última es la más utilizada y consiste en la administración de TRH hipotalámica (200 mg por vía endovenosa) con extracciones basales a los 30 y 60 minutos posestímulo. La respuesta normal consiste en un incremento de valores de hasta 6 a 8 veces los basales; mientras que en los adenomas no hay respuesta porque existe una secreción autónoma no regulable.

Las pruebas de inhibición se efectúan con drogas de acción dopamínérgica como la bromocriptina o el nomifensine, que producen una disminución hasta un 50% en los valores basales cuando las hiperprolactinemias son funcionales.

Las *radiografías simples* de la zona selar no son de utilidad para el diagnóstico de los microadenomas, dado que pueden ser normales aun en presencia de estos tumores, los cuales si son evidenciables con la TAC y especialmente con la RNM.

El *estudio oftalmológico* debe incluir el examen del campo visual, de la agudeza visual y del fondo de

ojo, que pueden estar alterados en los macroadenomas.

Amenorreas ováricas

Según que el trastorno comprenda solamente la función generativa o bien la totalidad de la función se producirá: a) una amenorrea de primer grado con estrógenos circulantes, puesto que la masa de folículos semimadurantes provee la cantidad suficiente de hormonas para que se mantengan los efectos tróficos y somáticos; o bien, b) una amenorrea de segundo grado sin estrógenos, en la que los ovarios son por lo general pequeños con escasos folículos primordiales y el resto del aparato genital es atrófico. La insuficiencia ovárica puede ser primitiva o responder a otros trastornos endocrinos. El agotamiento del plasma germinativo en edades tempranas da lugar a la menopausia precoz, con la repercusión esperable sobre los caracteres sexuales primarios y secundarios.

Si los ovarios poliquísticos producen ciclos monofásicos breves el resultado es una amenorrea que, cuando se acompaña de signos como obesidad, hirsutismo, etc., constituye el síndrome de Stein-Leventhal.

La persistencia del folículo madurante suele acompañarse de lapsos más o menos prolongados de amenorrea. También la persistencia del cuerpo amarillo (síndrome de Halban), de rara observación, produce atrasos menstruales por lo común de menor duración, lo que hace pensar en trastornos de la gravidez reciente.

Los tumores ováricos funcionantes perturban notablemente el ciclo menstrual y pueden ocasionar amenorreas.

Falla ovárica prematura (menopausia precoz)

Se presenta con amenorrea secundaria hipergonadotrófica, generalmente antes de los 40 años, acompañada de sintomatología climatérica (sofocos, sequedad vaginal, dispareunia, etc.). Puede deberse a varias causas, entre las que se destacan las autoinmunes o casos posirradiación o posquimioterapia, siendo menos frecuentes las que tienen su origen en defectos enzimáticos, como el de la 17-β-hidroxilasa.

En la actualidad, la etiología *autoinmune* es una de las más frecuentes y puede asociarse a otras afecciones autoinmunes, como la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad de Addison, la artritis reumatoidea, el lupus eritematoso sistémico, el vitíligo, la miastenia gravis, la diabetes, etc. En casos de esta etiología pueden demostrarse anticuerpos organoespecíficos (antiovárico) y anomalías en la inmunidad celular y humorala. En el tejido ovárico de estas pacientes es común encontrar infiltrados linfoplasmocitarios como evidencia de la naturaleza autoinmu-

ne. Las gonadotrofinas se encuentran elevadas en el rango menopáusico, con estradiol francamente disminuido. Como ya se señaló, los anticuerpos antiovárico y antirreceptor de FSH son positivos. En estas pacientes deberán estudiarse las demás glándulas endocrinas por la frecuente asociación con otras endocrinopatías. El tratamiento se basa en la administración sustitutiva de estrógenos, ya sea por vía oral o transdérmicos, siempre asociados a gestágenos.

Existe una situación muy poco común, el *síndrome de ovario resistente*, que se caracteriza igualmente por elevación de los niveles de gonadotrofinas, pero con presencia de folículos ováricos y sin signos de enfermedad autoinmune. Generalmente la laparoscopia es necesaria para arribar al diagnóstico, que se logra con el estudio histopatológico del ovario, el cual demuestra no sólo la presencia de folículos sino además la ausencia de la infiltración linfocitaria propia de la enfermedad autoinmune. El tratamiento consiste en administrar altas dosis de gonadotrofinas con el propósito de lograr algún embarazo, aunque las posibilidades de éxito son bajas.

La *terapia radiante* y la *quimioterapia* actúan sobre los ovarios y producen amenorrea. Los efectos dependen de la edad de la paciente y de las dosis administradas. Generalmente los niveles esteroideos comienzan a disminuir y los niveles de gonadotrofinas a aumentar a partir de la segunda o tercera semana después de la irradiación. El alto número de ovocitos en la mujer joven hace que en ellas exista una mayor resistencia a la aparición de los signos y síntomas de castración actínica, pero por encima de 800 rads a nivel de los ovarios este fenómeno es indefectible e irreversible. Los agentes alquilantes son muy tóxicos para las gónadas, en especial en pacientes que superan los 30 años.

Falla ovárica de causa genética

Existe una serie de alteraciones ováricas, generalmente de causa genética, que pueden llevar a cuadros de amenorrea de origen ovárico.

Disgenesia gonadal. Síndrome de Turner. Disgenesia significa defecto en la formación de un órgano, caracterizándose en este caso por la deficiente formación de los ovarios que están reemplazados por cintillas fibrosas. Henry Turner (1938) describió un síndrome en el cual las pacientes presentan baja estatura, falta de desarrollo puberal con infantilismo sexual y amenorrea primaria, acompañadas de otras alteraciones como *pterygium colli*, epicantus, cubito valgo, cuello corto, malformaciones cardiovasculares (como coartación de aorta) y renales (riñón en herradura, agenesia renal), linfedema en ambos miembros, nevos pigmentarios, etc. El grupo más numeroso tiene 45 cromosomas (45X0), existiendo mosaicismos con anomalías estructurales y la denominada disgenesia gonadal pura. El mosaicis-

mo es el trastorno más frecuente dentro de las variantes y el mosaico más conocido es el X0/XX con cromatina sexual positiva.

El estudio del cariotipo es el método de elección para la evaluación de pacientes en quienes se sospecha un cuadro de disgenesia gonadal. Es interesante recordar que algunas pacientes con mosaicismo tienen estatura normal, y que incluso pueden menstruar y quedar embarazadas. Otras variantes menos frecuentes son los cariotipos X0/XXX y X0/XX/XXX.

Algunas pacientes con cromatina sexual positiva presentan las llamadas anomalías estructurales del cromosoma X, siendo las más frecuentes la de lesión de una porción y un isocromosoma del brazo largo.

La llamada disgenesia gonadal pura se acompaña también de cintillas ováricas e infantilismo sexual; la estatura es normal y el hábito eunucoido y puede presentarse un cariotipo XX o XY.

En los exámenes complementarios para llegar a un correcto diagnóstico puede apreciarse ausencia del corpúsculo de Barr en las formas típicas con gondotrofinas elevadas (amenorrea hipergonadotrófica). Salvo el Turner típico, en todas las demás formas de mosaicismo que presentan cromosoma Y existe la probabilidad de que se desarrollen neoplasias ováricas, entre las que se destaca el disgerminoma. La asociación con diabetes y tiroiditis de Hashimoto es frecuente. Debido a la posibilidad de que existan otras malformaciones es importante el estudio de la vía excretora urinaria y un correcto examen cardiovascular.

Los dos aspectos que más preocupan a estas pacientes son la baja estatura y la falta de desarrollo sexual. El empleo de esteroides sexuales a edades muy tempranas puede causar la fusión de las epífisis de los huesos largos y detener el crecimiento; debe considerarse que estas pacientes pueden tener una edad ósea atrasada en años, aconsejándose por tal motivo la administración de estrógenos en dosis bajas (0,3 mg de estrógenos conjugados) a partir de los 12 años de edad.

Síndrome de feminización testicular. Aunque en realidad no se trata de una amenorrea en el correcto sentido de la palabra (dado que el paciente es genéticamente un varón), las personas que padecen este síndrome consultan por esta causa aparente.

Se trata de un seudohermafroditismo masculino, lo cual significa que los genitales son de carácter opuesto a las gónadas. Por tanto, existen testículos con cariotipo XY y características fenotípicas femeninas. Las alteraciones halladas en este síndrome se entenderán si se conoce la biosíntesis de la testosterona y su mecanismo de acción.

La deficiente formación de andrógenos puede deberse a trastornos enzimáticos, como ocurre en la deficiencia de 20-hidroxilasa, de 3-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, de 17-alfa-hidroxilasa y de 17-

20-desmolasa. Los defectos en la acción de los andrógenos (resistencia a la acción de estas hormonas) son también patrimonio de este síndrome. Habitualmente el trastorno se encuentra en varios miembros de la familia, siendo hereditario, recesivo y ligado al cromosoma X. El cuadro clínico completo se caracteriza por un fenotipo femenino con desarrollo mamario normal, estatura normal o alta, ausencia de vello pubiano y axilar (insensibilidad androgénica periférica), ausencia de útero con la consecuente amenorrea primaria, labios menores y mayores poco desarrollados, vagina hipoplásica o ausente y testículos intra-abdominales que pueden protruir semejando hernias inguinales bilaterales (existe una incidencia elevada de seminomas).

La insensibilidad a los andrógenos en los órganos blanco es causada por un defecto del receptor androgénico debido a una ausencia de las proteínas fijadoras citoplasmáticas necesarias para que se cumpla la interacción de la dihidrotestosterona con las células. Existen formas incompletas de este síndrome que se producen por deficiencia de la 5-alfa-reductasa.

Los niveles de testosterona son normales en rangos masculinos, al igual que el estradiol.

El tratamiento consiste en la extirpación de las gónadas, estrogenoterapia sustitutiva y la realización de una neovagina si ésta estuviera ausente.

Amenorrea uterina

Las amenorreas uterinas pueden ser determinadas por ausencia del útero o por lesiones del endometrio. Las primeras resultan de una agenesia o atresia uterina, lo que constituye el *síndrome de Rokitansky-Kuster-Hauser*, una de las causas más frecuentes de amenorrea primaria. Los caracteres sexuales secundarios son normales, al igual que el cariotipo, con función ovárica también normal. Puede asociarse a otras malformaciones como riñón en hendidura o ectópico, o a una agenesia renal, y también son frecuentes algunas alteraciones esqueléticas como la espina bífida. El tratamiento consiste en ejecutar una neovagina con métodos atraumáticos o plásticas quirúrgicas vaginales.

En otras circunstancias, la amenorrea es consecutiva a una *histerectomía* o a la *destrucción del endometrio*. Cuando a raíz de un raspado abrasivo se eliminó la capa basal del endometrio, se produce una amenorrea de muy difícil solución, lo cual también ocurre a veces por la aplicación de radio o de cáusticos. La infección endometrial, particularmente de origen tuberculoso, da lugar a amenorrea cuando produce una amplia destrucción de la mucosa.

El adosamiento de las paredes miometriales, previamente despojadas del endometrio, ocasiona adherencias intrauterinas o sinequias, las cuales, por mecanismos todavía no bien aclarados, son causa de amenorrea. A esto se lo denomina *síndrome de*

Asherman, cuyo diagnóstico puede realizarse mediante histerosalpingografía o histeroscopía. Se lo trata mediante dilatación cervical y legrado, o en forma más selectiva, liberando las sinequias con el empleo del histeroscopio. Para evitar adherencias posteriores algunos colocan un DIU o una sonda Foley pediátrica, y administran estrógenos en dosis proliferativas durante uno o dos ciclos.

En casos poco frecuentes, la amenorrea uterina es funcional, por fallas de la receptividad del endometrio a los estrógenos. Mori Card describió una entidad, la *metrosis de receptividad*, en la cual la falla radicaría en el efecto, el endometrio, que no responde a la influencia hormonal. Esta afección puede ser congénita o adquirida, posiblemente producida por falla de los mediadores químicos que actúan en el mecanismo productor de la menstruación.

DIAGNOSTICO

Cuando una paciente consulta por amenorrea, ya al referirse a ella establece su carácter *primario* o *secundario*. En caso de amenorrea primaria, el examen ginecológico revelará si se trata de una amenorrea propiamente dicha o de una *criptomenorrea* por ginatresia (imperforación del hiénen, tabique vaginal transversal), así como si ésta responde a una agenesia uterovaginal. En las amenorreas secundarias es prioritario descartar un embarazo.

Anamnesis

En el interrogatorio, que debe ser minucioso, se recabarán datos de los antecedentes familiares sobre casos similares, del medio ambiente, hábitos, etc. De los antecedentes personales interesan particularmente, tratándose de amenorreas secundarias, la edad al producirse y la forma súbita o progresiva de instalarse, la duración, si ocurre por primera vez o si ya en otras ocasiones se han producido episodios semejantes.

Se tomará debida nota de las intervenciones quirúrgicas efectuadas en el aparato genital (histerectomía, raspado, tratamientos endocervicales, electrocoagulación, etc.), enfermedades infecciosas, aplicación de radiaciones, regímenes dietéticos de adelgazamiento, ingestión reciente de psicodrogas y anticonceptivos, convulsiones psíquicas, traumatismos craneanos o torácicos, etcétera.

Si la paciente ha estado embarazada, se averiguará si sufrió hemorragias profusas en el puerperio así como la duración de lactancia.

Examen clínico

En el examen somático se tomarán en particular consideración:

1) *Datos antropométricos*: talla, envergadura, distancia pubocefálica y pubopédica.

2) *Caracteres sexuales secundarios*: a) distribución pilosa (normal, hirsutismo o ausencia de vello sexual), acné, calvicie, hipertrofia del clítoris, voz grave; b) distribución de la grasa corporal: normal, acumulación en la cintura pélviana y raíz de los muslos y el abdomen inferior (síndromes hipotálamo-hipofisarios, corticosuprarrenales, ováricos), adelgazamiento o emaciación (hipertiroidismo, síndrome de Simmons, anorexia nerviosa, dietas de adelgazamiento); c) masas: hipoplasia o falta de desarrollo mamario, galactorrhea; d) virilización, acentuación de caracteres intersexuales y declinación de los femeninos.

Examen ginecológico

Se prestará especial atención a las modificaciones que se observan en los órganos genitales: tamaño de los ovarios (a veces se recurrirá a la laparoscopia o la ecografía), grado de trofismo de los genitales externos e internos. La exploración de la vagina, fácil en la mujer desflorada, se efectúa en la virgen introduciendo un histerómetro o bujía fina para comprobar la permeabilidad, no omitiendo nunca en estas últimas el tacto rectal. La ausencia de vagina se acompaña generalmente de rudimentos uterinos.

Es importante determinar las características del moco cervical, ya que este simple estudio aporta datos importantes sobre la presencia o ausencia de estrógenos.

Métodos auxiliares de diagnóstico

Son útiles para aclarar la etiología, de origen hipotálmico, hipofisario, ovárico o uterino. Las investigaciones clásicas para estudiar la función ovárica son de gran utilidad:

Temperatura de base. Será bifásica si el trastorno asienta en el útero y monofásica en los casos restantes.

Estudio del moco cervical. Es un excelente parámetro de la función ovárica. Su cristalización habla de una amenorrea con estrógenos circulantes, o sea, de primer grado; su ausencia ocurre en las amenorreas graves o de segundo grado. Debe efectuarse cada 3 días durante 3 semanas.

Colpocitograma o urocitograma. Dan un testimonio fiel de dicha función. Igual que el moco cervical, indican si la amenorrea es de primer grado o de segundo grado. Las tomas de material se harán cada 3 días en un lapso de 3 semanas.

Biopsia de endometrio. Es un procedimiento valioso, pues es el tejido efector por excelencia de las hormonas ováricas. En los casos de amenorrea grave es con frecuencia imposible obtener material para su estudio dada la hipoplasia acentuada o la atrofia de la mucosa uterina.

GINECOLOGIA

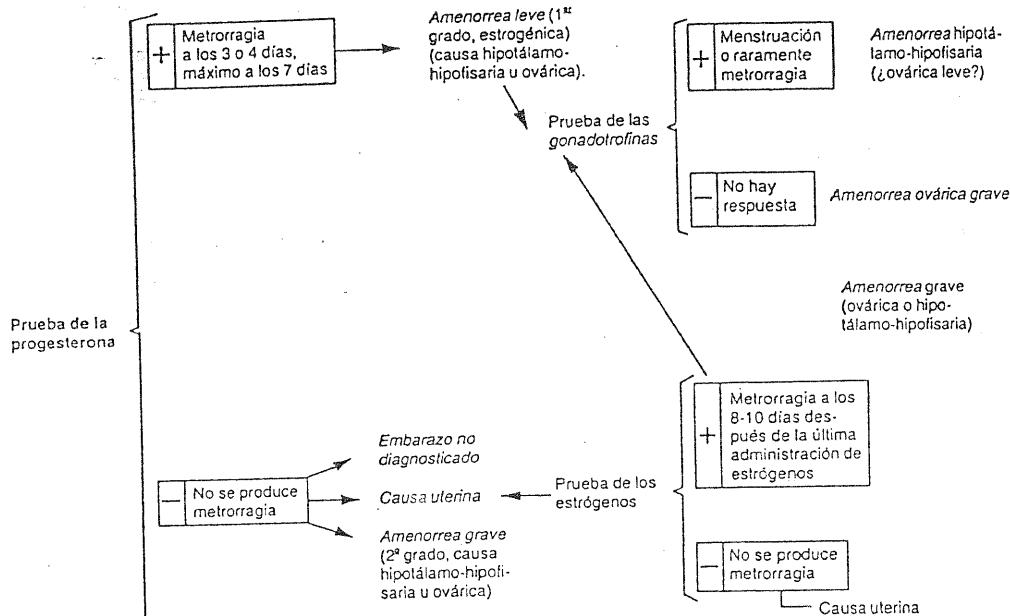


Fig. 8-1. Pruebas funcionales clásicas para el diagnóstico de la amenorrea.

5. Pruebas funcionales. Para detectar el órgano responsable de la amenorrea o el nivel patológico donde se genera el trastorno endocrino se puede recurrir a tres pruebas funcionales (fig. 8-1).

Prueba de progesterona. La progesterona puede administrarse por vía oral o parenteral.

Por vía oral se suele usar el acetato de medroxiprogesterona, 10 mg por día durante 5 días; por vía parenteral, la progesterona oleosa de 50-100 mg intramuscular en una dosis única.

Si la prueba es positiva, en el término de dos a diez días se produce una metrorragia que indica que la paciente es normoestrogénica, puesto que, para que el endometrio se disgregue, es necesaria la proliferación previa por acción de los estrógenos. La progesterona administrada eleva el nivel hormonal circulante, cuyo rápido descenso produce la metrorragia.

Una prueba positiva indica que se trata de una amenorrea leve o de primer grado. La falta de respuesta constituye una prueba negativa, la cual depende de las siguientes causas: a) es una gravidez de reciente comienzo, no diagnosticada previamente; b) se trata de una amenorrea grave, de segundo grado, de origen ovárico o hipotálamo-hipofisario; c) la amenorrea obedece a una lesión uterina; d) la secreción de estrógenos insuficiente o nula no promueve la proliferación endometrial sobre el umbral de hemorragia.

Si la prueba de progesterona es negativa, se efectúa la segunda prueba funcional, que es la prueba de estrógenos.

Prueba de estrógenos. Se la emplea a continuación de la prueba de progesterona, después de diez a quince días. Para ello se administran estrógenos en cantidades suficientes para llevar al endometrio a un estado proliferativo, que se disgregará al suprimir la oferta exógena.

Se administra por vía oral una dosis de proliferación de, por ejemplo, estrógenos conjugados equinos (Premarin NR 0,625 mg por día durante 21 días), o por vía parenteral de benzoato de estradiol, 5 mg por día cada 3 días, en 5 dosis (dosis total: 25 mg).

La prueba es positiva cuando se produce una metrorragia por privación a los 8 o 9 días después de la última dosis administrada. En tal caso se trata de una amenorrea grave e indica que el efecto uterino está indemne, pero no se puede asegurar que el trastorno sea de origen ovárico o hipotálamo-hipofisario. La prueba negativa revela una causa uterina, o sea que no existe endometrio con capacidad funcional. Si la prueba de estrógenos es positiva se debe establecer dónde reside el trastorno responsable de la insuficiente producción de estrógenos, investigando niveles plasmáticos de TSH, prolactina, FSH y LH.

La TSH puede estar normal o elevada; en este último caso se debe descartar un hipotiroidismo. Exis-

ten casos en que el valor basal de TSH puede estar en el límite superior de la normalidad, y en dichos casos es útil la prueba de TRH-TSH para poner de manifiesto cuadros de hipotiroidismo subclínico. La elevación de TSH puede provocar amenorrea por: a) la hiperprolactinemia consecuente que ocasiona, ya que el factor liberador hipotalámico de TSH podría ser el mismo que el que libera prolactina; b) por alteración en la pulsatilidad de la Gn-RH hipotalámica; c) la disminución de la globulina transportadora de esteroides sexuales (SHBG), o por último, d) la acción directa de la T3 y T4 sobre las células de la granulosa a través de receptores específicos (potencian la acción de la TSH).

La hiperprolactinemia suele provocar diversas alteraciones en el ciclo menstrual, que varían desde una fase lútea inadecuada hasta la instalación de la amenorrea. En estas pacientes es común la asociación de galactorrea. Los dosajes de prolactina superiores a 100 ng/ml sugieren la presencia de adenomas hipofisarios productores de prolactina.

Con respecto a la valoración de las hormonas folículoestimulante (FSH) y luteinizante (LH) en el estudio de las pacientes con amenorrea, podemos encontrarnos ante distintas situaciones: FSH y LH aumentadas, FSH normal y LH aumentada, FSH y LH disminuidas.

a. En caso de *FSH y LH aumentadas*, debemos suponer una insuficiencia ovárica; estas situaciones pueden presentarse tanto en los cuadros de amenorrea primaria como secundaria. Dentro de los primeros se encuentran los trastornos genéticos (disgenesia gonadal, síndrome de Turner), por lo cual, en pacientes con gonadotrofinas elevadas, sería de utilidad establecer el cariotipo. Las pacientes con cariotipo normal pueden presentar una falla ovárica prematura cuya etiología más frecuente es la ooforitis autoinmune (anticuerpos antiovario-antíreceptor de FSH).

b. Si la *FSH es normal y la LH está aumentada*, y encontramos una relación FSH/LH invertida a favor

de LH o cuando la LH es tres veces mayor que la FSH, se trata de una patente común en la poliquistosis ovárica; en este caso es necesario evaluar el perfil hormonal androgénico, por lo que se solicitarán determinaciones de testosterona total, testosterona libre, sulfato de dehidrotestosterona, y 17-hidroxiprogesterona.

c. Cuando la FSH y la LH están disminuidas debe establecerse el origen hipotálamo-hipofisario responsable del trastorno, para lo cual se somete a la paciente a la tercera prueba funcional.

Prueba de Gn-RH. La Gn-RH hipotalámica es la responsable de la liberación pulsátil de ambas gonadotrofinas (FSH y LH). La prueba consiste en la administración endovenosa de 100 mg de Gn-RH y la obtención de muestras de sangre a los 30, 60 y 90 minutos posteriores a la administración.

La respuesta es normal cuando la FSH duplica su valor basal y la LH lo triplica. La falta de respuesta se observa en los casos de patología hipofisaria. Si hay respuesta y las gonadotrofinas se elevan, entonces la falla es a nivel hipotalámico.

PRONOSTICO

Conocida la causa, cabe formular un pronóstico, que depende de múltiples factores. Un número no despreciable de amenorreas, cerca del 20%, se curan espontáneamente; otras, por el contrario, son problemas sin solución, como ocurre en la agenesia uterina. En términos generales el pronóstico es mejor:

- a) en las amenorreas de primer grado;
- b) en las amenorreas secundarias que en las primarias;
- c) cuando son de tipo funcional y no orgánicas, dado el carácter destructor de estas últimas;
- d) si ocurre en las jovencitas, que cuando se instala después de los 35 años de edad;
- e) cuanto menor sea su duración, pues suelen ser desfavorables si ha transcurrido más de un año desde su comienzo.

9 Metrorragias

Las hemorragias genitales en la mujer son de observación muy frecuente. Según la ubicación de los órganos que forman el aparato genital, las hemorragias que en ellos se pueden producir serán *internas* (hemoperitoneo, hematomas) o *externas*; estas últimas, salvo alguna excepción, provienen del útero, la vagina o la vulva.

Cuando la hemorragia se origina en el *útero* y aparece mensualmente como consecuencia de un ciclo bifásico, se trata de una *menstruación*; en cambio, si la pérdida sanguínea es el resultado de un proceso anormal, se denomina *metrorragia* (del griego *mētra*, matriz, y *rhegnynai*, brotar, manar). De acuerdo con su etimología, metrorragia es todo lo que fluye del útero (sangre, pus, moco, etc.), pero la costumbre ha hecho que con este término se designe a *cualquier pérdida sanguínea uterina, excluida la menstrual*.

La metrorragia no es una enfermedad sino un síntoma, por lo que el diagnóstico de su causa específica permitirá el tratamiento adecuado.

El interrogatorio de una mujer con metrorragia es necesario para conocer los patrones normales de menstruación o de hemorragia fisiológica (ver Alteraciones del ciclo bifásico). Al mismo tiempo deben excluirse hemorragias provenientes de órganos vecinos, como en el caso de la hematuria, la proctorrágia o la enterorragia.

Las metrorragias pueden ser expresión de procesos patológicos orgánicos (tumores, infecciones, anovulación, etc.) funcionales o iatrogénicos.

ETIOLOGÍA

Las causas determinantes de metrorragias son numerosas y de muy diferente carácter (fig. 9-1). Esto último permite clasificarlas de la siguiente manera:

1) *Tumorales*: a) *Benignas*: mioma submucoso, pólipos adenomatosos, de la basal, del endometrio o del endocérvix.

b) *Malignas*: Carcinoma cervical o corporal, sarcoma cervical, corporal o del endometrio, coriocarcinoma, enfermedad trofoblástica gestacional.

2) *Inflamatorias*: Exocervicitis o endocervicitis, endometritis.

3) *Grávidicas*: Aborto, embarazo ectópico, huevo muerto y retenido, mola hidatiforme.

4) *Enfermedades endocrinas*: Ciclos monofásicos (mediano y prolongado), persistencia del cuerpo amarillo, tumores funcionantes del ovario (tecomas, tumores de células de la granulosa o tecogranulosa).

5) *Enfermedades generales*: Cardiopatías, nefritis, arteriosclerosis, cirrosis, diabetes.

6) *Hemopatías*: Vasculares, plaquetarias o por insuficiencia de los factores plasmáticos de la coagulación.

7) *Trastornos psíquicos y neurovegetativos*.

8) *Iatrogenia*.

9) *Traumatismos del cérvix*: excoriaciones del exocérvix en el prolapsito uterino total, conización del cuello uterino.

10) Son de mencionar las hemorragias que espontáneamente acompañan a estados por otra parte fisiológicos: Crisis genital de la recién nacida, ovulación, implantación ovular (signo de Long y Evans).

Las hemorragias consecutivas a enfermedades ginecológicas y su tratamiento se estudiarán en los capítulos respectivos.

CONSIDERACIONES ACERCA DE LAS DENOMINADAS METRORRAGIAS DISFUNCIONALES

Es de uso común la clasificación de las metrorragias en dos categorías: a) *orgánicas*, cuando son originadas por tumores, procesos inflamatorios o trastornos de la gravidez; b) *disfuncionales*, cuando no dependen de los factores precipitados.

Respecto del alcance que se debe dar a la calificación de "disfuncionales" no hay un criterio uniforme: mientras unos autores las circunscriben a las que dependen de alteraciones hormonales —de ahí el nombre de "dishormonales" con el que también las designan—, otros las extienden a los procesos *no* involucrados en la categoría de orgánicos, y por lo tanto abarcan un conjunto de afecciones genitales y extragenitales que tienen poco o nada en común.

En consecuencia consideramos que el término "disfuncional" no define con exactitud de qué se trata, y por ende *no debe emplearse*. Puesto que la metrorragia es sólo un síntoma, no una entidad nosológica, lo apropiado es agregar a continuación la causa que la motiva, es decir, su etiología. Corrobora lo

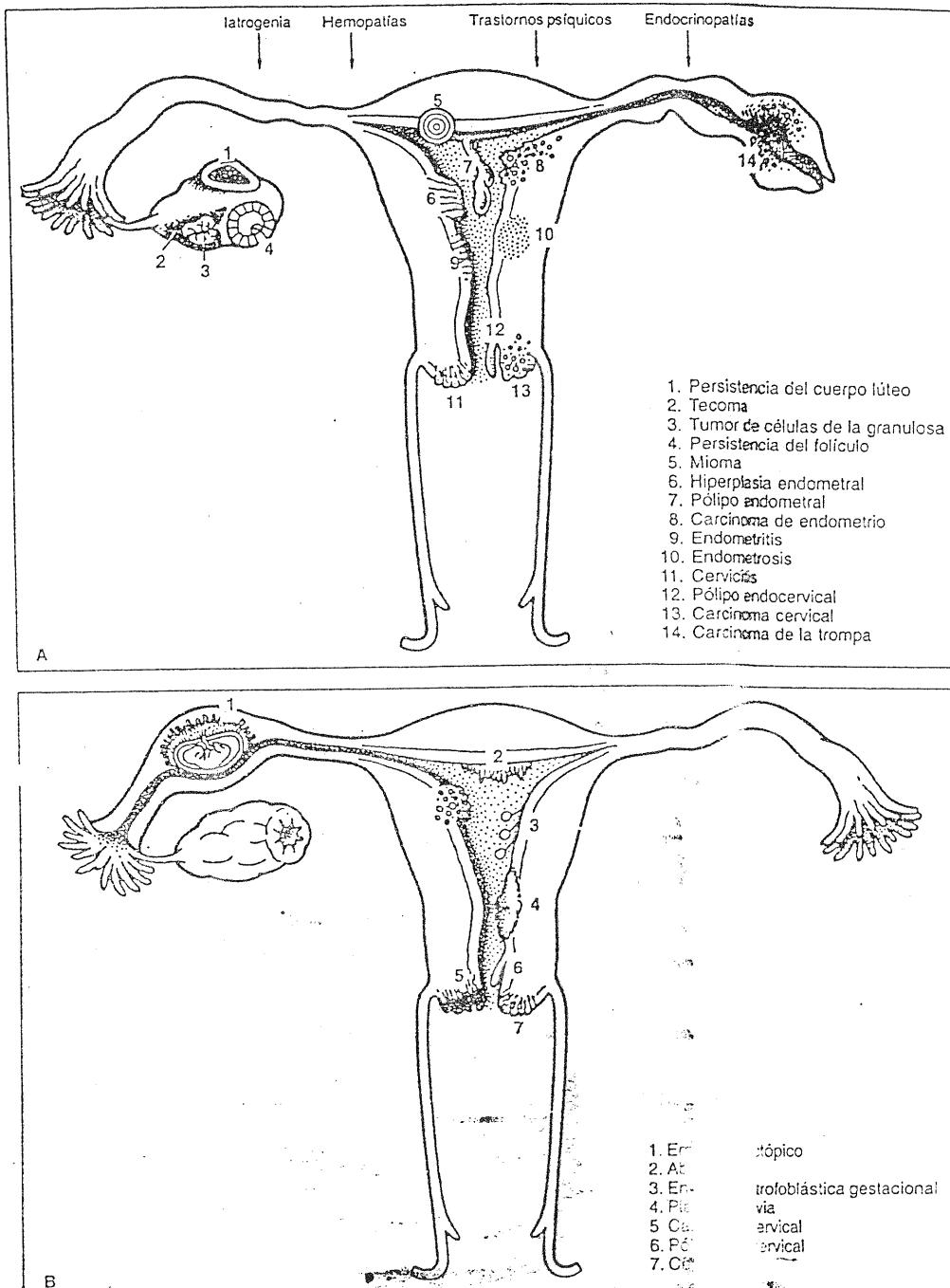


Fig. 9-1. Esquema de las causas de metrorragias. A. En la mujer no embarazada.

B. En la mujer grávida.

que acabamos de decir el estudio anatopatológico del endometrio en casos de metrorragias no dependientes de causa "orgánica", el cual demuestra su amplia variabilidad. Los tipos de endometrio que se suelen hallar son:

- a) *Proliferativo o hiperplásico*, que responde a ciclos monofásicos, tumores ováricos funcionantes o iatrogenia.
- b) *Secretorio*, en caso de disagregación prolongada o irregular.
- c) *Deciduoide*, por persistencia del cuerpo amarillo.
- d) *Atrófico*, inactivo o senil, sangrante por angiectasias.
- e) *Normal* (la metrorragia obedece a alteraciones histoquímicas de la mucosa, discrasias sanguíneas, enfermedades sistémicas o psíquicas).
- f) *De maduración irregular*.

EVOLUCIÓN DE LOS CONCEPTOS ACERCA DE LAS METRORRAGIAS DISFUNCIONALES

En 1840 Récamier ideó un instrumento, la *cureta*, con el cual obtuvo muestras de endometrio en casos de hemorragias dependientes de inflamaciones, "metritis", como se las consideraba en esa época al no existir lesiones tumorales ni problemas gravídicos, y describió "fungosidades y granulaciones". Tales estudios no prosperaron por las críticas que Aran y Becquerel en Francia hicieron al raspado, que juzgaron un procedimiento "bárbaro y peligroso". Olshausen retomó en Alemania estas investigaciones y en 1875 dio a conocer el resultado de sus trabajos sobre las "endometritis fungosas". Duncan, en Inglaterra, coincidiendo con Récamier y Olshausen, reconoció lesiones que denominó "endometritis hemorrágica o poliposa, vel tuberosa, vel fungosa", responsable de hemorragias uterinas.

Posteriormente, con el auge de las investigaciones bacteriológicas, se atribuye este tipo de metrorragia a procesos sépticos, tanto que Winckel, en el Congreso de Ginecología realizado en Viena en 1895, clasificó las endometritis en bacterianas y no bacterianas, considerando que si bien en estas últimas no se encuentran gérmenes, fueron primitivamente bacterianas. Sin embargo, hubo voces que se opusieron a la opinión dominante, al concepto de endometritis como generadora de esta categoría de metrorragias, tales las del propio Récamier, Richelot, Dalché y otros en Francia, pero de manera particular Brennecke en Alemania, quien atribuyó las lesiones endometriales a *perturbaciones ováricas* y no a procesos bacterianos. Las ideas entonces vigentes sufrieron un rudo golpe en 1907, cuando Hitschman y Adler, en un trabajo notable, refirieron las variaciones histológicas del endometrio en el curso del ciclo menstrual y señalaron que especialmente las que ocurren en la segunda mitad del mismo son fisiológicas y no suponen patología alguna.

En 1910, Pankow denominó "metropatías hemorrágicas" a las metrorragias que se producían sin lesión ostensible, y poco después, en 1915, R. Schroeder, con el mismo nombre de "metropatía hemorrágica", calificó las hemorragias uterinas que responden a determinada entidad patológica del ovario, la persistencia del folículo madurante (ciclo monofásico), con lo cual acota el significado del término.

Investigaciones posteriores aportaron nuevos conocimientos referentes a alteraciones endometriales en ciclos bifásicos y a la influencia de causas extra-genitales en la producción de hemorragias uterinas.

En el momento actual el concepto de "metrorragia disfuncional" (o funcional, hormonal o dishormonal) varía según el criterio con el cual se aplica, o sea, entre el sentido amplio, semejante al que Pankow dio a la metropatía hemorrágica, y el más circunscripto de Schroeder.

Algunos autores exigen para calificar a las metrorragias como disfuncionales la ausencia de lesiones orgánicas pelvianas. Sin embargo, no se debe descuidar que a menudo, sobre todo en la premenopausia, coexisten con miomas alteraciones ováricas determinantes de la hiperplasia glandular del endometrio que causa la hemorragia, la cual suele ser atribuida al mioma, y que éste a su vez puede sumar sus efectos haciéndola más abundante.

Consideradas desde otro punto de vista, se clasifica a las metrorragias, según la época de la vida que transita la paciente, en cuatro categorías: a) de la recién nacida; b) de la niñez y adolescencia; c) de la madurez sexual; d) de la posmenopausia. En realidad es un enfoque cronológico, puesto que, salvo en los extremos de la vida, donde no cuentan los problemas gravídicos, las causas son las mismas y sólo varián sus incidencias.

METRORRAGIAS DE CARACTERÍSTICAS POCO COMUNES

Metrorraquia de la recién nacida

Es de observación poco frecuente y forma parte del cuadro conocido con el nombre de *crisis genital*. La pérdida sanguínea es escasa, su aparición provoca alarma a la madre, pero es un fenómeno intrascendente. Cuando ocurre, se presenta en la semana que sigue al nacimiento y se acompaña casi siempre de tumefacción mamaria y producción de una secreción de tipo calostral (leche de brujas). Su aparición fue atribuida a la supresión de los estrógenos placentarios después del parto con el consiguiente efecto sobre la mucosa uterina fetal, pero investigaciones recientes parecen demostrar que como consecuencia de la caída del nivel de estrógeno la hipofisis responde con una brusca producción de FSH y LH, que

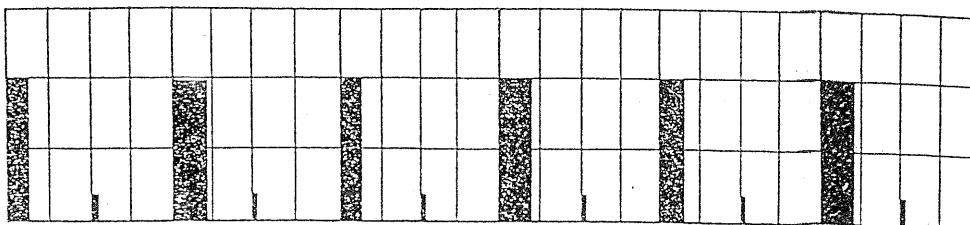


Fig. 9-2. Esquema de metrorragia ovulatoria.

si bien es de escasa duración, resulta suficiente para estimular el ovario de la niña, cuyos estrógenos actúan sobre el endometrio y condicionan la hemorragia al cesar su acción. La estimulación mamaria y la notable reacción vaginal que también la acompaña apoyan este parecer. Es un fenómeno intrascendente que no requiere tratamiento.

Metrorrágia ovulatoria

Es de escasa cantidad y corta duración, ocurre luego de la ovulación y a veces se acompaña de dolor hipogástrico (*mittelschmerzen* de los autores alemanes). Se debería al momentáneo (pero en algunos casos acentuado) descenso del tenor estrogénico posovulatorio (fig. 9-2).

Metrorrágia de implantación ovular

Con cierta frecuencia en el momento de la implantación ovular, por la acción erosiva del trofoblasto sobre el endometrio, se produce una hemorragia en general escasa (signo placentario de Long y Evans) que, dado el momento de su aparición, es considerada como una menstruación y da lugar a errores en lo que concierne a la fecha del parto. No tiene significación patológica (fig. 9-3).

Metrorrágia con ciclo menstrual bifásico

En algunas circunstancias la metrorragia se produce en úteros carentes de lesiones orgánicas y con endometrios que histológicamente corresponden a un

ciclo sexual bifásico. En este caso es posible reconocer alteraciones tales como maduración irregular y desintegración irregular, a las cuales ya nos hemos referido (ver capítulo 6). Hay también endometrios sin alteraciones histológicas aparentes. Los estudios *histoquímicos* en estos endometrios "normales" revelan la desviación del contenido de glucógeno, considerando el día cíclico y el cuadro histológico.

El glucógeno, vinculado al metabolismo de los mucopolisacáridos, suele acumularse prematuramente en las células del estroma, no sólo en forma perivascular, sino también regional; las glándulas no siempre participan en la misma medida del enriquecimiento del glucógeno. Es decir que estos endometrios *histológicamente normales* no lo son desde el punto de vista *histoquímico*.

Metrorrágias psicogénas

Cuando el exhaustivo examen clínico y de laboratorio es negativo, se está autorizado a pensar en la participación psíquica. Una metrorragia es probablemente psicogénea si se añan varios de los siguientes factores: a) estrés psíquico; b) alteraciones psicosomáticas asociadas; c) inadaptación psicoafectiva; d) neurosis; e) variación de las metrorragias según las emociones.

Ejemplo de la influencia psíquica son los casos ocurridos en los campos de concentración en vísperas de ejecuciones. También pueden ser psicogénas las hemorragias uterinas que ocurren tras un ligero atraso menstrual al comienzo de las relaciones sexuales (maritales o extramaritales), así como después de un

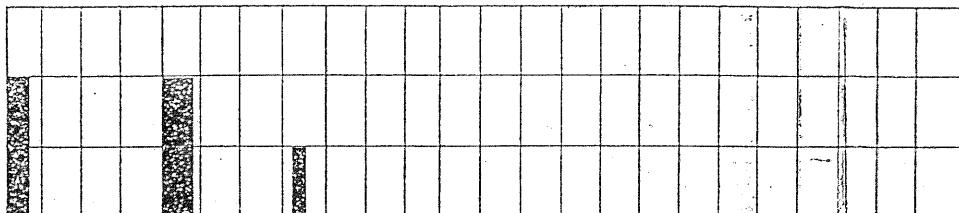


Fig. 9-3. Esquema de metrorragia por implantación ovular.

cambio de modalidad sexual (suspensión de algún tipo de contracepción). Cuando el diagnóstico se ha establecido y se da a la paciente la seguridad de su curso benigno, la normalidad suele restablecerse. Algunos casos exigen psicoterapia.

La participación del sistema nervioso en la producción de metrorragias se prueba experimentalmente mediante: a) estimulación de fibras vagales; b) faradización del nervio presacro; c) irritación del simpático con toxinas; d) infiltración anestésica del ganglio cervical superior; e) lesión de núcleos hipotalámicos y estro en animales.

Metrorragias por hemopatías

Cuando el origen de la metrorragia no puede ser referido a ninguno de los procesos que hemos mencionado, se debe proceder a investigar la posible participación de lesiones vasculares (vasculopatías), alteraciones cualitativas o cuantitativas de las plaquetas (trombopatías) o a una insuficiencia congénita o adquirida de los factores plasmáticos de la coagulación.

Por lo general tales procesos se presentan en forma de hemorragias plurifocales y en estos casos la metrorragia es una manifestación más de la enfermedad, pero una situación particular se puede observar en las plaquetopenias crónicas, particularmente en las formas cíclicas, donde la metrorragia suele ser el signo más importante.

El tratamiento de las hemorragias por hemopatías requiere la consulta con profesionales especializados.

DIAGNÓSTICO

El interrogatorio se hace con el mismo criterio que el empleado en la anamnesis de cualquier otra patología, para lo cual será importante conocer la edad de la paciente, la existencia o no de trastornos menstruales y las características de las pérdidas sanguíneas anormales. También deben investigarse otros síntomas que acompañan a la metrorragia, como dolor, fiebre, etc. En el interrogatorio se registrarán datos sobre la fecha de iniciación, la cantidad, la duración, etcétera.

El diagnóstico debe comenzar con el examen físico general y abdominogenital para detectar si la hemorragia proviene de la vulva, la vagina o el útero (cuello o cuerpo).

El examen pondrá de manifiesto si existe compromiso de estado general y concomitancia o no de un abdomen agudo, para determinar si se trata de una emergencia y actuar en consecuencia.

A través de la anamnesis y del examen físico y ginecológico se llega a un diagnóstico presuntivo, que será confirmado o modificado recurriendo a los métodos complementarios de diagnóstico definitivo.

Estos últimos comprenden:

- a) Laboratorio.
- b) Citología hormonal y oncológica (cervical y endometrial).
- c) Biopsia de endometrio (criterio diagnóstico).
- d) Radiología.
- e) Ultrasonografía.
- f) Histeroscopia.
- g) Laparoscopia.
- h) Laparotomía exploradora.
- i) Punción del fondo del saco de Douglas o abdominal.

La enumeración de estos procedimientos de estudio sólo sirve a modo de orientación, de manera que la aplicación de uno o más de ellos queda supeditada a cada caso clínico en particular. De todos los procedimientos, el raspado uterino (biopsia de endometrio) es el que se utiliza con más frecuencia.

La incorporación de nuevas tecnologías, como la histeroscopia, permite observar directamente la cavidad uterina, diferenciar lesiones focales o difusas y orientar una biopsia de endometrio dirigida.

TRATAMIENTO

Por definición las alteraciones del ciclo sexual bifásico no constituyen metrorragias, aunque pueden comprometer el estado general y requerir tratamiento (ver capítulo Alteraciones del ciclo sexual bifásico).

Una vez realizado el diagnóstico de metrorragia es importante discernir si el cuadro corresponde a una emergencia médica o no. En el primer caso es objetivo principal combatir la anemia e indicar una transfusión de sangre cuando el caso lo requiera.

Cuando la causa de la metrorragia se deba a alteraciones orgánicas el tratamiento será el correspondiente a cada patología, por lo cual las distintas conductas se describen en los capítulos respectivos.

En los casos de metrorragias producidas por ciclos monofásicos prolongados (anovulación), el objetivo principal es: 1) cohibir la hemorragia; 2) evitar la recidiva, y 3) restablecer el ciclo menstrual normal, dependiendo de la edad y los deseos de fertilidad de la paciente.

Cohibir la metrorragia

La administración de un preparado que asocia un estrógeno con un gestágeno está indicada en los casos de metrorragias uterinas disfuncionales. Tal asociación puede utilizarse en ampollas (250 mg de caproato de hidroxiprogesterona + 10 mg de benzoato de estradiol) o en comprimidos (2 mg de acetato de norestisterona + 0,01 mg de etinilestradiol).

Si bien existen varios esquemas de tratamiento para cohibir la metrorragia, la administración de tres comprimidos por día, durante 10 días, de una asociación de estropogestágeno es suficiente, ya que la metro-

rragia cesa dentro de los 3 o 4 días de iniciado el tratamiento. Al finalizar éste se presenta la esperada hemorragia por depivación, que no se diferencia por su cantidad y aspecto de una menstruación normal. Es necesario informar a la paciente que no debe suspender o reducir la dosis ya que provocaría nuevas hemorragias.

En algunas oportunidades aun con el esquema indicado pueden existir manchas o sangrado leve; en estas circunstancias lo aconsejable es continuar con el tratamiento prescripto.

En las metrorragias muy abundantes puede aconsejarse la administración de la asociación estropogestágena inyectable para luego continuar con el tratamiento por vía oral.

Evitar la recidiva

En las circunstancias frecuentes de metrorragia disfuncional, obtenido el cese de la hemorragia en el episodio agudo debe evitarse la recidiva adminis-

trando un preparado hormonal estropogestágeno desde el 5º día o el 14º día de la hemorragia por depivación, haciéndolo, respectivamente, durante 20 o 10 días.

También pueden utilizarse anticonceptivos orales con el mismo fin.

Restablecer el ciclo

En los casos de metrorragias disfuncionales, que se producen en mujeres que no desean descendencia, está indicada la administración de estrógenos y progesterona.

Debe tenerse en cuenta siempre que una metrorragia que no cesa con el tratamiento médico es habitualmente de causa orgánica, por lo que la estrategia diagnóstica debe apuntar en esta dirección.

En mujeres con deseos de reproducción debe inducirse la ovulación (clomifeno, gonadotrofinas, análogos de la Gn-RH). (Ver capítulos de reproducción humana y planificación familiar.)

10 Infecciones ginecológicas

ESTUDIO DE LAS INFECCIONES GINECOLOGICAS

Técnicas microbiológicas

En el estudio de las infecciones del tracto genital inferior se deben tener en cuenta:

- Cuadro clínico local
- Cuadro clínico general
- Epidemiología
- Laboratorio

Para el estudio de las infecciones se utilizan numerosas técnicas: desde las más simples que se emplean en la atención médica primaria, como los estudios en fresco y por coloraciones, determinación del pH, test de aminas, etc., hasta las más complejas, como las técnicas inmunológicas y moleculares.

Los errores que se cometan habitualmente en el diagnóstico microbiológico son:

En la preparación de la paciente: deben darse instrucciones precisas y fácilmente entendibles para la recolección de la muestra, sea ésta efectuada por la propia paciente (ej.: orina) o por un especialista (ej.: herida, flujo genital, líquido amniótico, etc.). La mayoría de los estudios requiere la suspensión de medicación antimicrobiana y de cualquier otra que pueda interferir con el desarrollo de microorganismos (ej.: ácido ascórbico, ácido acetilsalicílico, etc., para el estudio de infecciones urinarias; crema u óvulos, para el estudio del flujo genital).

En la obtención y remisión de la muestra: de nada vale el esfuerzo o el tiempo que se invierta en la toma de la muestra si ésta es conservada en condiciones inadecuadas (ej.: hisopo sin las condiciones de humedad y anaerobiosis necesarias, sangre para hemocultivo coagulada, remisión de punta de sonda vesical para estudio de infección urinaria). La investigación de ciertos microorganismos requiere conocer su biología y localización (ej.: *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, anaerobios) para elegir el sitio y la forma correcta de la toma de la muestra. En cuanto a la temperatura se debe tener en cuenta que hay muestras que se deben conservar en frío (ej.: hemocultivos) y otras a temperatura ambiente (ej.: hisopos).

En el procesamiento microbiológico: es importante que el microbiólogo conozca el origen, forma de recolección y transporte de la muestra que va a procesar, además de los datos indispensables de la paciente. De no ser así, es probable que el estudio sea efectuado con muestras incorrectas, con pérdida de confiabilidad en los resultados. También puede ocurrir que el laboratorio en donde se procesan las muestras para microbiología no esté suficientemente equipado.

En el informe de los resultados: un resultado microbiológico debe ser claro y objetivo, indicando todo aquello que permita una interpretación correcta: tienen que figurar los microorganismos recuperados, indicando, en los casos que corresponda, si forman parte o no de la flora habitual (ej.: no es lo mismo recuperar *Staphylococcus epidermidis* de fondo de saco vaginal que de 3 muestras de un hemocultivo). Es necesario indicar las determinaciones no efectuadas que pueden ser determinantes en el diagnóstico (ej.: no se investigaron gérmenes anaerobios). En cuanto al antibiograma, debe incluir solamente antimicrobianos útiles para el microorganismo y la patología en estudio.

En la interpretación de los resultados: la lectura del informe debe ser efectuada por un médico que conozca los alcances y limitaciones del estudio solicitado, para poder correlacionar los hallazgos clínicos y microbiológicos. Esto implica su capacitación, relación con el microbiólogo y acercamiento al laboratorio (ej.: no sospechar la presencia de *Chlamydia* o *Ureaplasma* en materiales con cultivos de rutina negativos, en pacientes sintomáticas y sin haber sido informado en el estudio microbiológico). Dentro de los errores comunes también figura el solicitar antibiograma de microorganismos integrantes de la flora habitual (y mucho más grave aún es el iniciar un tratamiento antibiótico con dicho resultado).

Los estudios microbiológicos pueden realizarse con distintas metodologías:

A- Investigación del agente etiológico:

Los microorganismos presentes en cualquier muestra clínica se detectan mediante:

- 1-coloraciones de Gram, Giemsa, naranja de acridina, etcétera.
- 2-cultivos

- 3-búsqueda de antígenos (anticuerpos policlonales y monoclonales)
- somáticos
 - capsulares
 - flagelares
- 4-investigación de productos metabólicos (cromatografía)

B- Investigación de la respuesta provocada por el microorganismo: anticuerpos contra la bacteria, productos metabólicos, factores de virulencia o toxinas.

Las técnicas utilizadas varían desde las simples, como aglutinación, hemaglutinación, coaglutinación, contrainmunoelctroforesis, enzimoinmunoensayo, etc., hasta las más complejas, que incluyen las técnicas moleculares: reacción de la polimerasa en cadena (PCR), hibridaciones, etc., tanto para la detección de antígenos como para la de anticuerpos.

Un estudio microbiológico convencional implica:

- a- Microscopía: examen en fresco y por coloraciones.
- b- Cultivos: comunes y especiales que permiten la recuperación de los microorganismos y evaluar su comportamiento frente a los antimicrobianos.

Ya con otro nivel de complejidad se pueden efectuar otras determinaciones:

c- Detección de antígenos: se suele utilizar en casos de microorganismos que no desarrollan en los medios convencionales (*C. trachomatis*) o para la pesquisa rápida de algunas bacterias que tienen crecimiento convencional (*S. agalactiae* en el embarazo). También se emplea para el diagnóstico virológico (Herpes).

d- Detección de anticuerpos: generalmente destinada al estudio de complicaciones de las infecciones cérvico-vaginales (enfermedad inflamatoria pélvica, esterilidad, infertilidad, etcétera).

e- Estudios biomoleculares: basados en la técnica de amplificación de ADN y posterior hibridización con sondas genéticas (PCR: reacción de la polimerasa en cadena), o bien el uso directo de las sondas sin amplificación previa del ADN en las muestras clínicas. En general tienen una gran sensibilidad y especificidad y se las utiliza para la detección de virus (*Papillomavirus*, *Herpes*, etc.) y bacterias (*C. trachomatis*). Posiblemente sean éstas las técnicas del futuro, aunque tienen limitaciones porque detectan tanto microorganismos viables como no viables. Otras técnicas que suelen ser muy útiles en el estudio de infecciones hospitalarias se basan en el análisis genético de los aislamientos bacterianos (determinación del ribotipo, análisis del perfil plasmídico, etcétera).

Datos clínicos y de laboratorio presuntivos de infección

<i>Datos clínicos</i>	<i>Datos de laboratorio</i>
Fiebre aumentada Presencia de Exanteemas y/o enantemas Adenopatías Eritema zonal Vesículas Ampollas Tumefacción dolorosa Secreción purulenta en cavidades, heridas etcétera Otros: Hepatomegalia, Esplenomegalia	Aumento de la velocidad de sedimentación globular PCR positiva Leucocitos Anemia

<i>Infecciones que pueden causar esterilidad</i>	<i>Infecciones relacionadas con abortos</i>
<ul style="list-style-type: none"> Enfermedad inflamatoria pélvica Tuberculosis genital Endometritis Infección puerperal Infección posabortedo Infecciones del conducto cervical 	<ul style="list-style-type: none"> Sifilis Toxoplasmosis Brucelosis Paludismo Enfermedad de Chagas Listeriosis Clamidiosis Micoplasmosis

Definiciones

Infección significa la presencia y replicación de microorganismos en los tejidos del huésped.

Enfermedad es la expresión clínica de la infección e indica que los microorganismos no sólo están presentes y se replican, sino que también alteran al huésped, de modo que se producen signos y síntomas.

Infección subclínica indica una reacción entre el agente y el huésped limitada a una respuesta inmune, que sólo puede ser diagnosticada por medios serológicos.

Colonización se refiere a la presencia de un microorganismo sin que se produzca enfermedad clínica o subclínica. Sin embargo el microorganismo se replica en los tejidos del huésped y puede ser identificado por cultivo en el laboratorio.

Contaminación es la presencia de microorganismos en la superficie del cuerpo, sin invasión o reacción tisular o en la superficie de objetos inanimados.

Portador es una persona que está colonizada por un microorganismo pero no muestra evidencias de enfermedad, si bien puede haberla sufrido anteriormente. Los microorganismos pueden ser recuperados por cultivo. El estado de portador puede ser transitorio, es decir, el microorganismo está presente durante un período corto, intermitente (esporádico) o prolongado (crónico).

La diseminación de los microorganismos puede producirse a partir de una persona infectada o que padece la enfermedad

FLORA DEL TRACTO CERVICO VAGINAL

Flora vaginal normal o habitual

Los primeros estudios de la flora cérvico-vaginal (CV) se basaron casi exclusivamente en la observación microscópica. Fue Döderlein, en los últimos años del siglo XVIII, quien observó en la vagina de mujeres sanas la presencia de bacilos Gram positivos, que fueron denominados posteriormente bacilos de Döderlein en su honor. Los organismos designados microscópicamente como bacilos de Döderlein pertenecían probablemente al género *Lactobacillus*, aunque hoy día sabemos que también las corinebacterias son frecuentes en mujeres asintomáticas y pueden parecer similares a los lactobacilos en un frotis con tinción de Gram. Se ha demostrado por cultivos y pruebas bioquímicas que los lactobacilos del tracto genital femenino pertenecen a diversas especies.

Más de la mitad de las consultas por infecciones del tracto genital femenino son producidas por la flora endógena. Las mal denominadas "enfermedades venéreas" son debidas a microorganismos exógenos.

Los microorganismos que componen esta flora juegan diversos roles, tanto en la protección como en la posibilidad de desarrollar infecciones. Existen diversos mecanismos que evitan o facilitan la infección, como el antagonismo y la competición entre microorganismos.

Uno de los problemas que suelen presentarse, es la interpretación de los resultados, cuando a partir de un cuadro infeccioso se aislan microorganismos que integran la flora normal.

Todavía existen varios interrogantes como:

- a) ¿Qué rol juega la combinación o sinergismos de ciertos microorganismos?
- b) ¿Qué valor tiene un estudio cualitativo sin la evaluación cuantitativa?
- c) ¿Cuál es el papel que desempeña los integrantes transitorios de la flora del tracto genital femenino?
- d) ¿Cuándo se puede decir que un germen forma parte de la flora normal, en virtud de su simple presencia más o menos constante, o su recuperación en ausencia de procesos patológicos reconocidos?

Es más correcto utilizar los conceptos de Rosebury (1962) y reemplazar la terminología de *flora normal* por la de *flora endógena, indígena o habitual*. Con esta terminología quedan incluidos los microorganismos que suelen estar presentes sin producir patología, pero que bajo ciertas circunstancias pueden desencadenar o asociarse a una infección.

En la década de 1960 se produjeron avances espectaculares en la capacidad de aislar e identificar microorganismos anaerobios estrictos, aplicándose estas técnicas a la flora vaginal, cuyo contenido en especies anaerobias era conocido.

Composición de la flora vaginal habitual: Los estudios más representativos se refieren clásicamente a los de la flora de la mujer en edad reproductiva. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que existen variaciones significativas de acuerdo con la edad y las condiciones fisiológicas de la mujer, que veremos más adelante.

El estado actual de los conocimientos sobre la flora se resume afirmando que la mujer es huésped de diversas especies aerobias y anaerobias simultáneamente. Los cultivos más cuidadosos pueden demostrar la presencia de varias especies bacterianas (algunos describen más de 15) en muestras tomadas del fondo de saco vaginal.

Microorganismos típicos que constituyen la flora normal en mujeres en edad reproductiva

Grupo	Microorganismo	Prevalencia
Aerobios y facultativos		
Bacilos Gram positivos	<i>Lactobacillus spp.</i> <i>Corynebacterium spp.</i> <i>Gardnerella vaginalis</i>	45-88% 14-72% 2-58%
Cocos Gram positivos	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus grupo B</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Streptococcus no hemolítico</i> <i>Streptococcus alfa hemolítico</i>	34-92% 1-32% 6-22% 32-36% 14-33% 17-36%
Bacilos Gram negativos	<i>Escherichia coli</i> Otras: <i>Proteus</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i>	20-28% 2-10%
Mollicutes	<i>Mycoplasma hominis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>	0-22% 0-58%
Levaduras		15-30%
Anaerobios		
Bacilos Gram positivos	<i>Lactobacillus spp.</i> <i>Eubacterium spp.</i> <i>Bifidobacterium spp.</i> <i>Propionibacterium spp.</i> <i>Clostridium spp.</i>	10-43% 0-7% 8-10% 2-5% 4-17%
Cocos Gram positivos	<i>Peplococcus</i> <i>Peptostreptococcus</i> Otros	7-6% 5-6% 5-31%
Bacilos Gram negativos	<i>Prevotella bivia</i> <i>Porphyromonas asaccharolytica</i> <i>Bacteroides grupo fragilis</i> <i>Fusobacterium spp.</i>	34% 18% 0-13% 7-19%
Cocos Gram negativos		2-27%

La prevalencia real en una población dada depende de la demografía de la población, de los métodos

microbiológicos y de los criterios de nomenclatura de los microorganismos.

Composición del contenido vaginal normal

Origen	Aspecto y caracteres físicos	Celularidad
Trasudado de la pared vaginal y moco cervical	Claro, blanquecino, viscoso, inodoro, homogéneo o con pequeños flóculos	P.M.N.: menos de 10 por campo 400x. (leucocitos no engendados)
	pH: < 4.5	Células epiteliales con bordes enteros y sin halos perinuclear

A continuación se resume el origen, aspecto y caracteres físicos, así como también la celularidad del contenido vaginal normal:

Muchos microorganismos pertenecientes a la flora endógena tienen características que comparten con los denominados patógenos.

Las características microbianas que poseen los patógenos típicos y que les permiten producir síntomas de forma constante en los huéspedes susceptibles, son las siguientes:

1. son exclusivamente exógenos.
(ej. *C. trachomatis*).
2. capacidad de sobrevivir mientras se desplazan.
3. factores de virulencia definidos, estables y constantes.
4. proliferación en forma menos controlada.
5. capacidad de invasión (asociada a los factores de virulencia).

Los microorganismos de la flora endógena también pueden tener factores de virulencia, a veces no suficientemente expresados, pero que bajo ciertas circunstancias los transforman en patógenos reales con características similares a los patógenos exógenos (proliferación descontrolada y capacidad de invasión o daño celular).

La importancia de los nutrientes localizados en los componentes celulares del epitelio vaginal a la hora de satisfacer las necesidades nutricionales para el crecimiento bacteriano, plantea nuevas cuestiones.

Influencia de los estrógenos: Basándose en observaciones histológicas, se ha sugerido que los estrógenos favorecen el depósito de glucógeno, que constituye el sustrato para el crecimiento de los lactobacilos en el epitelio vaginal. Los lactobacilos producen ácido láctico a partir de un producto de la fermentación del glucógeno, la glucosa-6-fosfato, lo que a su vez mantiene bajo el pH vaginal (<4.5), restringiendo de ese modo la flora a especies fundamentalmente ácidotolerantes, como son las especies de *Lactobacillus*. La acción estrogénica favorece el incremento de *Lactobacillus spp.* y el descenso de la flora anaerobia con excepción de especies anaerobias de *Lactobacillus*.

La composición de la flora vaginal no es exclusivamente un reflejo de las condiciones que proporciona el tejido vaginal, sino también el resultado de complejas interacciones entre las diversas especies de microorganismos que integran la flora habitual.

Efecto de los microorganismos sobre el epitelio vaginal: Se sabe que el tracto genital posee un sistema inmunológico local y que los microorganismos de la flora habitual deben aportar抗原os que interaccionen con los efectores de la inmunidad local. Se desco-

noce si la función de la flora habitual estable produce tolerancia inmunológica o algún otro efecto sobre el sistema inmunológico. Recorremos que la endotoxina o lipopolisacárido producido por las bacterias Gram negativas resulta mitogénica para los linfocitos B.

Influencias externas: Los antimicrobianos, administrados tópicamente o en forma sistémica, seleccionan microorganismos resistentes y *Candida spp* de la flora vaginal, alterando el equilibrio cualitativo y cuantitativo. También la exposición del epitelio vaginal al líquido seminal, que presenta un pH elevado, una alta concentración de zinc y una concentración elevada de fructosa y a veces contiene microorganismos, puede tener al menos un efecto transitorio sobre la ecología de la vagina. La introducción de pesarios y tampones puede, de forma similar, tener efectos aún mal definidos (la entrada de oxígeno a la cavidad vaginal se vería favorecida por el uso de tampones vaginales). Finalmente, se sabe que el traumatismo quirúrgico altera la ecología de la flora vaginal. En diversos estudios se ha cultivado la flora vaginal antes y después de varias intervenciones quirúrgicas, encontrándose un incremento en la prevalencia de diversas especies bacterianas, aunque se ha observado que la colonización por lactobacilos suele estar disminuida.

Mecanismos de regulación

a- Acidogénesis:

Muchas de las bacterias que integran la flora habitual son homofermentativas y producen como metabolito final el ácido láctico, sobre todo las especies de *Lactobacillus*. Estos actúan sobre la glucosa-6-fosfato proveniente del glucógeno liberado de la citólisis de las células intermedias. La presencia del ácido láctico determina que las cifras de pH en la mujer en edad reproductiva sea de 3.8 a 4.5.

b- Producción de H_2O_2 :

Se comprobó que las especies de *Lactobacillus* provenientes de vaginas normales producen H_2O_2 , mientras que una proporción importante proveniente de vaginas infectadas no lo hacen. El H_2O_2 limitaría la proliferación de especies bacterianas que no poseen catalasa.

c- Interferencia bacteriana:

Hay bacterias que ya sea a través de sus metabolitos, bacteriocinas, por competición de sustratos o receptores celulares (adherencia), impiden el establecimiento de patógenos.

d- Presencia de inmunoglobulinas:

El sistema inmune secretorio es un importante componente en el mecanismo de defensa de la mucosa vaginal en la prevención de infecciones.

La *inmunoglobulina A secretoria* (*IgA*) existente a nivel de la mucosa cérvico-vaginal, generalmente

aumentada con relación a la IgM o IgG, puede jugar un rol importante en la defensa de la misma al bloquear los receptores celulares e impedir la adherencia.

Sin embargo hay algunos microorganismos como *Neisseria gonorrhoeae* y *Ureaplasma urealyticum*, que tienen la capacidad de producir una IgA proteasa, que destruiría a la IgAs facilitando así el anclaje celular de los mismos.

Variaciones fisiológicas

Según la edad de la mujer:

Perinatal: las niñas cuando nacen por vía vaginal adquieren rápidamente la flora materna, no solamente por colonización genital directa, sino también por vía gastrointestinal al deglutar secreciones y con el inicio de la lactancia. La composición de la flora genital neonatal es similar a la que se observa en mujeres en edad reproductiva. Existen dos factores condicionantes principales: los niveles estrogénicos elevados por transferencia intraútero materna y el factor bifidógeno que le proporciona la leche materna. Paulatinamente, al descender los niveles estrogénicos al cabo de un mes de vida, el pH vaginal asciende hasta llegar al pH 6-7, habitual en la primera y segunda infancia.

Lactantes y niñas hasta la menarca: en este período se establecen en la vagina los microorganismos que integran, en forma transitoria y permanente, la flora vulvar y de la piel. La carencia estrogénica y el pH elevado limitan la colonización con *Lactobacillus spp.* y por el contrario facilitan la presencia de Enterobacterias, *Staphylococcus spp.*, anaerobios, etc. Destaquemos que dentro de estos últimos, suele recuperarse *Veillonella spp.*, diplococo Gram negativo, morfológicamente similar a *N. gonorrhoeae* (si sólo se toma en cuenta la observación microscópica para estudiar una secreción proveniente de una niña podrían cometerse severos errores de interpretación).

Menarca: ya en la perimenarca los cambios hormonales, a veces bruscos, facilitan una masiva colonización por *Lactobacillus spp.*, que suele llevar a una gran descamación celular, y muchas veces asociada a una abundante secreción (esta circunstancia motiva la consulta y, si no se consideran los factores mencionados y la etiología probable, se llega a una tratamiento antimicrobiano empírico totalmente innecesario). Es común observar en este período infecciones por *Candida spp.*, que no son más que la traducción de los cambios mencionados (los estrógenos facilitan la expresión de los factores de virulencia de *Candida*) y el establecimiento de la flora de la mujer adulta.

Edad reproductiva: ya fue analizada en el apartado sobre composición de la flora.

Posmenopausia: la microflora es muy variable debido a la funcionalidad del ovario durante esta eta-

pa y a las alteraciones estructurales anatómicas frecuentes. En la mujer anciana, las vaginitis tienden a acentuar aun más la atrofia epitelial condicionando recurrencias y reinfecciones generalmente con microorganismos endógenos de baja virulencia.

La diferencia más significativa entre la mujer post y premenopáusica es el incremento de la incidencia de bacilos Gram negativos aerobios diferentes de *Escherichia coli* en el primer grupo.

Según el ciclo menstrual:

Los anaerobios no se modifican durante el ciclo menstrual. Las especies aeróbicas, especialmente las Gram positivas, declinan unas cien veces antes de la menstruación, pero aumentan durante la misma. Concomitantemente se produce un incremento del pH antes de la menstruación, durante la cual permanece significativamente elevado.

Durante el embarazo y el puerperio:

Durante el embarazo aumenta la colonización con lactobacilos y levaduras, en 97% y 24% de las mujeres, respectivamente. Esto también se produce en las pacientes diabéticas, en las que se presenta un incremento del glucógeno celular.

En el posparto, la flora vaginal sufre cambios drásticos debido a la presencia de sangre y loquios, que favorecen el desarrollo de las bacterias anaerobias y enterobacterias, en detrimento de las especies de lactobacilos, en contraste con lo que ocurre durante el embarazo. Este período puede ser crucial para el desencadenamiento y progreso de una infección del tracto genital superior.

Por situaciones especiales:

Uso de tampones y toallas higiénicas durante el ciclo menstrual: Durante un análisis retrospectivo efectuado por el CDC (Centro para el Control de Enfermedades, Estados Unidos) comprobaron que sobre 1.700 casos de síndrome de shock tóxico (SST), atribuido a *Staphylococcus aureus*, el 96% había acusado la enfermedad durante la menstruación y que la mayoría estaba asociado al uso de cierta clase de tampones. En un estudio que efectuamos sobre 100 mujeres asintomáticas pudimos comprobar que la prevalencia de *Staphylococcus aureus* fue mayor en el grupo que usaba tampones (46,4% sobre 12,5%). Esta diferencia se debió principalmente al aumento intramenstrual en dicho grupo. En el resto de la flora no encontramos diferencias significativas.

Toallas higiénicas de uso diario: Estos apóstitos facilitan la colonización de la vagina por enterobacterias. Además es posible que se modifique la composición de la flora por el agregado de sustancias desodorantes.

Relaciones sexuales: Quizá las relaciones sexuales, además de la alcalinización transitoria de la vagina, tengan mayor peso en la modificación de la flora del introito, favoréciendo en ciertos casos el aumento de la colonización uretral como primer evento de una infección urinaria. El contacto genital es también importante, aunque no necesariamente exclusivo, para la transmisión de numerosas especies que incluyen patógenos conocidos como *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* u otros microorganismos; no se conoce con claridad el rol que juega en la transmisibilidad de otros, como *Gardnerella vaginalis* y micoplasmas genitales (*Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma hominis*).

Dispositivo intrauterino (DIU): La presencia de DIU origina modificaciones de tipo cuantitativo, debidas principalmente al fenómeno inflamatorio que la presencia del hilo suele desencadenar a nivel cervical. Si no se efectúan controles periódicos, los microorganismos verían facilitado su ascenso al tracto genital superior con la posibilidad de desencadenar endometritis, enfermedad inflamatoria pélvica, etc. Uno de los microorganismos implicados en las infecciones de las mujeres con DIU ha sido el *Actinomyces israelii*, pero éste puede formar parte de la flora normal. La presencia de DIU favorecería la colonización en el endometrio y posterior infección si la permanencia del mismo se prolonga durante más de un año.

Diaphragma y jaleas espermicidas: Se han observado modificaciones cualitativas y cuantitativas con el uso de las jaleas espermicidas, particularmente con nonoxynol. Posiblemente actúen modificando la ecología vaginal, mediante el cambio de pH y su actividad bactericida. El diafragma, al modificar la posición de la uretra, facilita la colonización de ésta por las bacterias presentes en la vagina, siendo un probable condicionante de infección urinaria recurrente.

Clasificación de la flora vaginal

Si tenemos en cuenta todas las consideraciones efectuadas, podemos clasificar la flora vaginal de la siguiente manera:

1) Flora permanente: es la integrada por aquellos microorganismos endógenos que se recuperan durante todo el ciclo, en más de 90% de las mujeres (*Lactobacillus spp.*, *Corynebacterium spp.*).

2) Flora esporádica o transitoria: es la integrada por aquellos microorganismos endógenos que sólo aparecen en un momento del ciclo (*Ureaplasma urealyticum* se recupera en el 17% como flora permanente y en el 48% como flora esporádica).

3) Flora intermitente: es la integrada por aquellos microorganismos endógenos que se recu-

peran cíclicamente (*Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus* grupo B).

4) Flora patógena: es la integrada por aquellos microorganismos exógenos que producen una patología determinada y que no forman parte de la flora habitual (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum*) y por aquellos microorganismos endógenos que, por algún tipo de desequilibrio, pueden desencadenar solos o asociados alguna patología (*Candida albicans*, *Gardnerella vaginalis*, anaerobios, *Mycoplasma spp.*)

Flora uretral normal

Existen receptores estrogénicos en la mucosa de la uretra, trigono vejiga, y en el tejido conectivo que rodea la uretra, como también en el músculo liso de las arterias.

La deprivación estrogénica en la mujer posmenopáusica puede condicionar el aumento de la concentración de microorganismos poco frecuentes en la uretra o facilitar la colonización por enterobacterias, dando lugar a la mayor frecuencia de infección urinaria en esta edad y a cuadros de infecciones urinarias recurrentes (IUR). Estas modificaciones son similares a las que ocurren en la vagina.

La colonización de la mucosa uretral es dependiente de la colonización del vestíbulo vaginal. Las bacterias que se encuentran adheridas a las células uretrales son similares a las halladas en el vestíbulo vaginal y esta colonización ha sido señalada como el factor principal para el desarrollo posterior de bacteriuria. Se ha demostrado que la uretra masculina y femenina contienen cepas de estafilococos, enterococos y difteroides y ocasionalmente microorganismos Gram negativos. A veces es poco conocida la presencia en uretra de *U. urealyticum*, que puede ser también una de las causas del *síndrome de disuria-frecuencia* de origen infeccioso cuando cambian las condiciones del medio o los factores de virulencia del microorganismo.

El estado de no infección de la vejiga depende más de la resistencia natural del huésped que la disponibilidad de agentes patógenos.

Contenido cérvico-vaginal

Para un correcto estudio del contenido cérvico-vaginal se deben tomar muestras clínicas tanto a partir del fondo de saco vaginal como del endocérvidx.

Los microorganismos que pueden producir patología se localizan en diferentes sitios. Algunos lo hacen en el epitelio estratificado, mientras que otros sólo pueden establecerse en el epitelio columnar del endocérvidx o en la zona límite entre ambos.

Localización de los microorganismos patógenos

Localización	Patógenos (Definidos o potenciales)
Vaginal (epitelio estratificado)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Candida spp.</i> • <i>Trichomonas vaginalis</i>, • Complejo GAMM (<i>Gardnerella vaginalis</i>, Anaerobios, <i>Mobiluncus spp.</i>, <i>Mycoplasma spp.</i>: Vaginosis Bacteriana) • <i>Streptococcus agalactiae</i>, • <i>Haemophilus influenzae</i> y <i>parainfluenzae</i>, otros
Endocervical (epitelio columnar)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Neisseria gonorrhoeae</i> • <i>Chlamydia trachomatis</i> • <i>Mycoplasma spp.</i> • <i>Ureaplasma spp.</i> • <i>Listeria monocytogenes</i>

Relación entre microorganismos y células

La relación de los microorganismos con las células es un factor crítico tanto para entender el establecimiento de la flora normal y la fisiopatología de las infecciones, como para evaluar la terapéutica antimicrobiana. El ejemplo más importante es quizás el de las bacterias intracelulares con capacidad de persistir dentro de las células eucarióticas con o sin multiplicación intracelular y que muchas veces son responsables de fracasos en la terapia.

Los microorganismos que pueden multiplicarse únicamente dentro de las células son patógenos intracelulares obligados, mientras que los que pueden multiplicarse en sistemas libres de células son patógenos intracelulares facultativos.

Los microorganismos intracelulares pueden evadir la vía lisosomal por varios mecanismos:

- en células libres de lisosomas como los eritrocitos (*Bartonella bacilliformis*, *Anaplasma spp.*)
- asociados con la membrana celular
- dentro de las células fagocíticas clásicas y de las denominadas "fagocitos no profesionales" (*Rickettsia spp.* *Chlamydia spp.*)

En este último caso hay varios mecanismos por los cuales las bacterias evaden el ataque lisosomal, ligados en parte a la habilidad microbiana:

- por escape del fagosoma antes de la fusión con el lisosoma y multiplicación dentro del citoplasma o citosol.

- por inhibición de la fusión del fagosoma con el lisosoma y multiplicación posterior dentro del fagosoma. Esta es una característica del género *Chlamydia*.
- por escape del fagolisosoma hacia el citoplasma en el momento que se produce la fusión.
- por alcalinización del medio fagolisosomal.

Esta evasión del sistema lítico le permite a los microorganismos desencadenar una serie de eventos que finalmente conducen al establecimiento de la infección.

Se han mencionado dos ejemplos de intracelularidad: obligada con evasión del ciclo lítico y no obligada con posibilidad de evadir la actividad lisosomal en función del medio y aun utilizar dicha capacidad para abordar la submucosa y desencadenar un proceso inflamatorio. En el primer caso es imprescindible el uso de antimicrobianos con capacidad de penetración intracelular. En el segundo es necesario tener en cuenta que los antimicrobianos que no tienen dicha capacidad no podrán actuar sobre los microorganismos intracelulares y sí sobre los que han escapado de los límites celulares. Sin embargo ambos casos pueden dar lugar a fracasos terapéuticos.

Factores que se deben tener en cuenta para la actividad intracelular de un antimicrobiano

- habilidad de la droga de alcanzar la membrana de la célula

- localización subcelular de la droga comparada con la del patógeno
- conocer si el medio intracelular inactiva o no la droga (aún incompletamente)
- la sensibilidad del patógeno intracelular.

INFECCIONES DEL TRACTO GENITAL INFERIOR FEMENINO

Clasificación

Las infecciones del tracto genital inferior femenino se pueden clasificar en dos grandes grupos:

- a. Endógenas: producidas por algunos de los microorganismos que componen la flora habitual y que bajo determinadas circunstancias pueden desencadenar patología y
- b. Exógenas: las producidas por microorganismos que no integran nunca la flora habitual. Estas constituyen las llamadas comúnmente enfermedades de transmisión sexual (ETS).

Dentro de las infecciones endógenas estudiaremos la candidiasis vulvovaginal y la vaginosis bacteriana.

Al estudiar las enfermedades de transmisión sexual (ETS) consideraremos:

- a. Problemas diagnósticos y terapéuticos
- b. Epidemiología
- c. Clínica
- d. ETS y SIDA
- e. Principales etiologías
Chlamydia
Mycoplasma
Trichomonas
Neisseria

INFECCIONES ENDOGENAS

Candidiasis vulvovaginal

La candidiasis vulvovaginal (CVV) ha sido reconocida desde siempre como una patología frecuente

en el tracto genital inferior, particularmente en la mujer en edad reproductiva.

Sin embargo, algunos autores han observado un incremento de hasta un 70% en la última década y acerca de ella aún quedan varios interrogantes:

- a. Distinguir entre colonización e infección (CVV)
- b. ¿La presencia de hifas y pseudohifas es siempre indicadora de enfermedad?
- c. Por el contrario, la presencia de blastosporos únicamente ¿nunca indica CVV y por ende no debe tratarse?
- d. Un cultivo positivo para *Candida spp.* En pacientes asintomáticas, ¿es indicador de tratamiento?
- e. ¿Existen factores específicos que condicionan la recurrencia?
- f. ¿Qué actitud debe tomarse con la pareja de una mujer infectada o colonizada?

Existen 3 subpoblaciones de mujeres:

1. Aquellas que jamás desarrollarán síntomas de vulvovaginitis a lo largo de su vida (a pesar de estar colonizadas durante meses o años)
2. Aquellas que tienen episodios aislados
3. Aquellas con CVV recurrente (>3-4 episodios en el año)

Se estima que un 75% de todas las mujeres tendrá en algún momento de su vida un episodio de CVV y 40 a 50%, un segundo episodio.

Microbiología: *Candida albicans* es un organismo comensal dimórfico del tracto intestinal y genital. Puede aislarse *Candida spp.* en hasta un 20-25% de mujeres asintomáticas. 85 a 90% de las CVV se deben a *C. albicans*, el resto es debido a *C. glabrata*, *C. crucei*, *C. tropicalis* y *C. subtropicalis*. Es importante en algunas situaciones, identificar las especies de *Candida spp.* sobre todo en aquellos casos que se registran fracasos terapéuticos tanto en candidiasis o candidosis esporádica como en la recurrente. Así por ejemplo *C. crucei* es resistente frente a algunos de

De acuerdo con el origen del episodio de CVV, se puede clasificar en:

Tipo	Clasificación	Causa
CVV esporádica	Primaria	Idiopática
	Secundaria	Antibióticos, embarazo
CVV recurrente	Primaria	Idiopática
	Secundaria	DBT, THR, VIH, terapia inmunosupresiva, etcétera

los azoles utilizados, mientras que son aislados los registros de resistencia en *C. albicans* y menos aún, la aparición de la misma, intratratamiento.

Factores predisponentes: En la mayoría de los casos puede identificarse un factor precipitante que determine el pasaje de portadora asintomática a CVV:

- a. embarazo
- b. anticonceptivos hormonales
- c. diabetes
- d. uso de antimicrobianos
- e. inmunosupresión: corticoterapia, VIH, etc.
- f. otros factores: vestimenta (jeans, ropa interior nylon), etcétera.

Clínica: Tiene un espectro muy variado. Desde los casos asintomáticos y pausisintomáticos a los casos agudos y severos de CVV esporádica o recurrente.

Diagnóstico: En general se suele sobrediagnosticar más que subdiagnosticar infección por *Candida spp.* cuando se emplean sólo criterios clínicos. Generalmente el pH es inferior a 4.5 y el test de aminas es negativo. La microscopía suele aportar los datos más valiosos para el diagnóstico en más de la mitad de los casos. Recordemos que la respuesta inflamatoria es impredecible en esta patología. Cultivos: aunque pueden ser innecesarios

resistentes como *Candida glabrata*) requieren terapias de larga duración ya sea tópicas u orales.

Para la elección del tratamiento se debe tener en cuenta:

- Severidad de los síntomas y signos
- Número de episodios
- Preferencia de la paciente (sistémico o local)
- Compliance de la paciente (esquema monodosis o esquema convencional)
- Embarazo actual
- Efectos adversos

Vaginosis bacteriana

La Vaginosis Bacteriana (VB) constituye la infección cérvico-vaginal (CV) más frecuente en las mujeres en edad reproductiva. Representa 20 a 30% de las infecciones CV.

La etiología de esta entidad es polimicrobiana: *Gardnerella vaginalis*, Anaerobios, *Mobiluncus* y *Mycoplasma spp.* (Complejo GAMM); comprobándose un desplazamiento de los *Lactobacillus spp.*, constituyentes habituales de la flora vaginal.

La vaginosis bacteriana ha sido enfocada con diversos criterios y también varió su denominación en el tiempo:

<i>CVV Síntomas</i>	<i>CVV Signos</i>
<ul style="list-style-type: none">- Prurito- Ardor vulvar- Vulvodinia- Sensación de quemadura- Dispareunia- Síntomas urinarios: disuria, poliaquiuria, tenesmo	<ul style="list-style-type: none">- Flujo variable: con aspecto de leche cortada o ricota o bien mucoso blanco-grisáceo con o sin flóculos, rara vez sanguinolento, sin fetidez.- Eritema- Edema- Lesiones descamativas- Exulceraciones y úlcera (a menudo por rascado)- Rara vez lesiones costrosas

si se visualiza blastosporos, pseudomicelio o hifas en el fresco, son imprescindibles en los casos de microscopía negativa y sospecha clínica de CVV o bien cuando hay que recurrir a la determinación de la especie. La citología cervical es poco confiable para el diagnóstico, siendo positiva sólo en un 25% de los casos.

Tratamiento: La CVV no complicadas (formas clínicas leves a moderadas, no recurrentes, en huésped no inmunocomprometido y especies de *Candida* sensibles) responden habitualmente a todos los azoles aun aquellos que se aplican durante corto tiempo e inclusive en esquemas monodosis. Por el contrario las CVV complicadas (ej. formas clínicas severas, recurrencia, inmunosupresión y especies

- Hasta 1955 "vaginitis inespecífica"
- 1954 Gardner y Dukes: describen un bacilo Gram negativo relacionado al género *Haemophilus* (*H. vaginalis*)
- 1963 Zinneman y Turner: proponen que el *H. vaginalis* pertenece al género *Corynebacterium*, a partir de esa fecha (*C. vaginalis*)
- 1980 Greenwood y Pickett: demostraron que no podría pertenecer al género *Corynebacterium*, y en honor a Gardner pasó a llamarla *Gardnerella vaginalis*.
- 1982 Totten y col.: demuestra que un 90% de pacientes con vaginitis inespecífica tenían en su flujo *G. vaginalis*, pero también encontró esta bacteria en mujeres sanas; por lo que fue

el primero en establecer que *Gardnerella* no era la única causante del cuadro.

- 1984 Spiegel y col.: comprobaron que en las pacientes con vaginitis inespecífica una cantidad de bacterias anaerobias reemplazaban a los lactobacilos en esta infección. Además descubrieron dos especies de bacilos curvos anaerobios, sólo presentes en esta entidad, no en vaginas normales y pertenecían al género *Mobiluncus spp.*
- 1984 Wéström: en Estocolmo durante el 1º Simposio Internacional de Vaginitis, propuso, al no existir respuesta inflamatoria en esta infección, llamarla Vaginosis y ya que su etiología era bacteriana: "vaginosis bacteriana"
- 1985 Farinati: propone en la Argentina el nombre de "Complejo GAMM" (*Gardnerella*, Anaerobios, *Mobiluncus* y *Mycoplasma*) a su etiología.

Factores de riesgo: Es más frecuente su aparición en mujeres con actividad sexual, pero no hay evidencias firmes de la transmisión por esta vía ya que se suele encontrar en mujeres vírgenes, lesbianas o postmenopáusicas sin actividad sexual. Es menos frecuente en la mujer prepúber y en la posmenopausia (dependencia hormonal); su frecuencia se incrementa con el uso de la terapia hormonal de reemplazo. El empleo de lavados vaginales internos (ej. ducha vaginal) podría constituir un factor de riesgo para el desarrollo de VB, aunque aún no se dispone de bibliografía que avale esta hipótesis.

Patogénesis: Es desconocida. Se debería a la interrupción de las interacciones ecológicas normales con otros miembros de la flora habitual. Se sospecha que ello puede deberse a:

- a. Factores hormonales: Sólo suele afectar a mujeres en edad reproductiva y con terapia hormonal de reemplazo durante el climaterio.
- b. Modificaciones en el pH vaginal: El empleo de este método de higiene personal podría favorecer dos situaciones: traslado de gérmenes de la flora perianal hacia la cavidad vaginal y barrido mecánico sobre los constituyentes de la flora habitual, modificando el ecosistema vaginal y permitiendo el desarrollo de gérmenes que normalmente están inhibidos por el pH, la concentración de H_2O_2 , producida por lactobacilos y otros microorganismos.

Clinica: La paciente se presenta con una descarga vaginal blanco-grisácea parda o amarillenta homogénea con mal olor, distribuida sobre toda la pared vaginal (*signo de la pincelada*) asociado o no prurito, disuria, eritema o ardor vulvar. En algunas ocasiones puede presentar dispareunia o sinusorragia, menstruaciones ligeramente fétidas o mal olor poscoito.

La vaginosis bacteriana tiene las siguientes implicancias clínicas:

- 1- Trastornos obstétricos: Las grandes concentraciones de fosfolipasa A₂ producidas por las bacterias anaeróbicas en pacientes con VB interfieren con la cascada de las prostaglandinas a nivel de la actividad del ácido araquidónico (riesgo de parto prematuro).
- 2- Enfermedad inflamatoria pélvica: Es importante señalar que existe una asociación entre vaginosis bacteriana y EIP, tanto Wéström y más recientemente Paavonen y col. han demostrado que la EIP es de rara observación en mujeres con flora vaginal normal.
- 3- Asociación con infecciones postoperatorias: se ha asociado a la vaginosis bacteriana con endometritis post parto, infecciones postoperatorias en cesáreas o hysterectomías, así como también luego de maniobras instrumentales (inserción de DIU).
- 4- Asociación con lesiones intraepiteliales cervicales: Hay estudios que sugieren que la vaginosis bacteriana puede actuar como un cofactor potencial del HPV en el desarrollo de neoplasias intraepiteliales cervicales.
- 5- Infecciones urinarias recurrentes: Se ha encontrado una relación entre la infección urinaria recurrente y el pH vaginal superior a 4.4.

Criterios diagnósticos:

- 1- pH vaginal > 4.5
- 2- Test de aminas positivo (con hidróxido de potasio al 10%)
- 3- Células guías (*Clue cells*)
- 4- Respuesta inflamatoria negativa (menos de 10 PMN por campo de 400 X)
- 5- Microscopia
- 6- Flujo homogéneo grisáceo

Tratamiento: Los derivados imidazólicos son los más utilizados hasta la fecha para el tratamiento de esta patología, y entre ellos el Metronidazol, el más estudiado. También existen otras alternativas como las aminopenicilinas asociadas a los inhibidores de beta lactamasas (muy útiles en el tratamiento de la mujer embarazada) y la clindamicina bajo forma de cremas vaginales o por vía oral.

ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

Definición

Las enfermedades de transmisión sexual (ETS) comprenden todas las enfermedades infecciosas en

las que la transmisión sexual tiene importancia epidemiológica.

Actualmente las ETS se definen como un grupo de enfermedades endémicas, de múltiples etiologías, que cursan como entidades clínicas o síndromes, que tienen en común su transmisión durante la actividad sexual.

Se reconocen hasta la fecha numerosos microorganismos y síndromes asociados a la transmisión sexual. Teóricamente cualquier microorganismo localizado en la mucosa genital, puede ser transmitido en forma bidireccional o sea hombre-mujer, mujer-hombre. Por lo tanto debe haber una capacidad de transmisión por parte del microorganismo (adhesinas, factores de virulencia, capacidad de sobrevivir mientras se desplazan, etc.) y otra de recepción por parte del huésped (receptores específicos, factores inmunológicos, etc.). A esto lo denominamos "eficiencia de transmisión". Las infecciones endógenas (vaginosis bacteriana y candidiasis) se transmiten con baja eficiencia.

En la década de 1970 se sumaron a las ETS clásicas (sífilis, gonococcia y chancre blando) nuevos patógenos genitales: Herpes virus, *Chlamydia trachomatis* y *Ureaplasma urealyticum* (ETS de Segunda Generación). En la actualidad se considera que las infecciones víricas como las producidas por el virus de la Hepatitis B, el de la inmunodeficiencia Humana (VIH), citomegalovirus y papilomavirus están reemplazando a las ETS clásicas en importancia y frecuencia (ETS de Tercera Generación). Estas infecciones son más difíciles de identificar, tratar y controlar y causan graves complicaciones que pueden conducir a infecciones crónicas e inclusive a la muerte.

Las ETS constituyen en la actualidad el grupo de infecciones más frecuente en muchos países.

Su distribución no es uniforme en todas las áreas geográficas. La reciente aparición del SIDA, la ETS más severa, ha supuesto cambios en el comportamiento y los hábitos sexuales de algunos grupos poblacionales.

Patógenos involucrados en las ETS:

Primer generación: ETS clásicas bacterianas (sífilis, gonococcia y chancre blando)

Segunda generación: Herpes, *Chlamydia trachomatis* y *Ureaplasma urealyticum*

Tercera generación: Hepatitis B, VIH, CMV y HPV

Problemas en el diagnóstico y el tratamiento

Varios factores dificultan el diagnóstico y el tratamiento de las ETS en la mujer (algunos son comunes a los varones), y en consecuencia su control:

- a. La clínica es poco demostrativa y específica.
- b. Con elevada frecuencia las pacientes presentan infecciones de etiología mixta que requieren un diagnóstico preciso y un tratamiento simultáneo o sucesivo (ej.: infección por *N. gonorrhoeae* y *T. vaginalis*).
- c. Las infecciones asintomáticas o con escasa sintomatología son muy frecuentes.
- d. El diagnóstico exacto es más difícil en la mujer que en el varón, la sintomatología es menos específica y las pruebas de diagnóstico microbiológico simples son menos sensibles.
- e. En general, las ETS tienen consecuencias más graves para la mujer y sus hijos que para los varones.
- f. La difusión de especies bacterianas resistentes hace totalmente necesario hoy comprobar sensibilidad en el laboratorio (ej.: aumento de resistencia a la penicilinas, tetraciclinas y menos importante también a las quinolonas fluoradas de *N. gonorrhoeae*).
- g. Existe la necesidad absoluta de diagnosticar y tratar a las parejas sexuales a fin de evitar las reinfecciones.

Tres son los objetivos de la microbiología respecto de las ETS:

- a. Investigación etiológica: A pesar de los adelantos y sofisticación metodológica, aún se desconoce la etiología de muchos casos de uretritis, cervicitis, úlceras, etcétera.
- b. Diagnóstico y tratamiento: Dado que es muy laborioso, costoso y en consecuencia impracticable el estudio de todos los agentes posiblemente implicados en cada paciente, se deben establecer prioridades diagnósticas que se fundamentan en los siguiente parámetros:

- b.1. signos y síntomas clínicos
- b.2. hábitos sexuales: ayudarán a detectar localizaciones oligosintomáticas de algunas infecciones, como la gonococcia rectal o faríngea. La orientación sexual tiene enorme influencia en el riesgo de adquisición de ETS, debido a que suele guardar relación con el número de parejas sexuales y con las prácticas sexuales.
- b.3. Infecciones de mayor prevalencia en el área geográfica donde se actúa: por ej., el estudio de infecciones poco frecuentes como el chancre blando no se justifica en nuestro país, mientras que la elevada prevalencia de sífilis justifica el diagnóstico serológico a todos los pacientes con

sospecha de ETS, independientemente de la sintomatología.

b.4. Estudio prioritario de las infecciones que pueden tener consecuencias graves para el paciente y su descendencia, como sífilis, gonococca y las producidas por *Chlamydia trachomatis*.

c. Investigación epidemiológica: Es imprescindible tanto a nivel general (ya que permite identificar la frecuencia de los agentes productores de ETS) como individual (para el seguimiento de los contactos).

Epidemiología de las ETS

Deben diferenciarse los factores de riesgo (que tienen influencia causal en la adquisición y transmisión de las ETS) de los marcadores de riesgo (que son indicadores indirectos del comportamiento sexual). Algunos predictores de ETS son difíciles de clasificar como factores o marcadores de riesgo y pueden actuar de ambas formas.

Factores de riesgo para las ETS:

1. Comportamiento sexual

Promiscuidad

Factores sociológicos y psicológicos

- *prostitución*: tienen importancia porque además de la frecuencia de parejas, pueden mantener actividad sexual a pesar de la sintomatología de infección, por necesidades económicas, influencia de alcohol, drogas u otros factores sociales.

- *orientación y prácticas sexuales*: en los homosexuales el sexo anal facilita la exposición a patógenos entéricos. Las mujeres homosexuales tienen un bajo riesgo de adquisición de ETS, debido a los factores anatómicos que reducen la eficacia de transmisión y quizás también debido a su diferente comportamiento sexual.

2. Contracepción y métodos higiénicos

3. Otras ETS: la presencia de una ETS no debe descartar la presencia de otra adquirida o no en el mismo momento y de distinto período de incubación
Ante una ETS, se debe investigar otras ETS prevalentes.

Marcadores de riesgo para las ETS:

1. Demográficos: En el grupo de los adolescentes y adultos jóvenes se encuentra la mayor incidencia.

2. Sociales

- *nivel socioeconómico y cultural*: clásicamente siempre se asoció el mayor riesgo de ETS a los niveles socioeconómicos y culturales bajos. Sin embargo, en la actualidad, la prevalencia tiende a ser similar en todos los estratos sociales,

aunque pueden diferir los tipos de ETS que se observan en uno y otro grupo.

- *residencia urbana*: los centros poblados ofrecen mayor posibilidad de promiscuidad.
- *estado marital*: los estudios epidemiológicos revelan una mayor prevalencia de ETS en mujeres separadas, luego las solteras y finalmente las casadas.

- *drogadicción*: además de ser fuente de transmisión para los adictos intravenosos (HIV, hepatitis), está íntimamente ligada a la prostitución.

Clínica de las ETS

Una mujer con una ETS puede consultar por los siguientes signos y/o síntomas:

- Genitales: secreción o flujo genital, dolor pélvano, úlceras, pápulas, verrugas, vesículas, costras, máculas, síntomas vulvares (ardor, prurito, sensación de quemazón, dispareunia), síntomas de infección urinaria, fistulas anogenitales, tumor vulvar (quistes o absceso de glándula de Bartholin, etcétera).
- Extragenitales: adenopatías localizadas o generalizadas, exantemas, ictericia, coluria, dolores articulares, síndrome febril, lesiones en cavidad oral, lesiones oculares, lesiones palmoplantares, etc.)

Debemos recordar que muchas ETS pueden ser asintomáticas o presentarse en forma subclínica, diagnosticadas únicamente a través de estudios complementarios (ej.: infección por HPV a través del diagnóstico cito-colposcópico). En algunas oportunidades el diagnóstico de ETS se realiza en forma retrospectiva luego de un parto, por la pesquisa en el recién nacido.

Presentaciones más comunes:

1. Flujo genital o secreción: *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, otras infecciones endógenas (eventualmente transmisibles): *Candida spp.*, complejo GAMM (vaginosis bacteriana), *Streptococcus b-* hemolítico grupo B, otros: *Streptococcus b-* hemolítico grupo A, *Haemophilus influenzae* y *parainfluenzae*, etc.

Las infecciones cérvico-vaginales pueden tener localización exclusiva en el epitelio escamocolumnar o cilíndrico endocervical, en cuyo caso se trata de una cervicitis. Los microorganismos que habitualmente producen este cuadro son: *C. trachomatis* y con menor frecuencia actualmente *N. gonorrhoeae*. Cuando está afectado el cuello uterino en su epitelio exocervical o pavimentoso se trata de una colpititis. Si bien es rara la afectación exclusiva del epitelio vaginal, cuando existe se denomina vaginitis. En el siguiente cuadro se describen las diferencias entre las verdaderas ETS del tracto genital inferior que cursan con flujo respecto de las infecciones endógenas.

2. Ulceras: *Treponema pallidum* (sífilis), *Haemophilus ducreyi* (chancro blando), *Calymmatobacterium granulomatis* (granuloma inguinal), *Chlamydia trachomatis* (infogranuloma venéreo), Herpes virus (exulceración posestadio vesicular). Vale la pena destacar que existen otras etiologías no infecciosas de úlceras genitales: alérgicas, químicas, traumáticas,

cas, dermatosis (pénfigo, penfigoide, Enfermedad de Behcet, etc.) y carcinoma.

3. Pápulas, granulomas, verrugas: *Calymmatobacterium granulomatis* (granuloma inguinal), *Chlamydia trachomatis* (infogranuloma venéreo), Papillomavirus humano, Molusco contagioso

4. Vesículas: Herpes virus.

	Vaginosis bacteriana	Candidiasis vulvovaginal	Trichomoniasis	Infección por <i>Streptococcus agalactiae</i>	Clamidiasis	Gonococcia
Etiología	Complejo GAMM (<i>Gardnerella vaginalis</i> , anaerobios, <i>Mobiluncus spp.</i> y <i>Mycoplasma spp.</i>)	<i>Candida albicans</i> 85-90% de los casos, restante otras especies	<i>Trichomonas vaginalis</i>	<i>Streptococcus b-hemolítico grupo B o agalactiae</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Puede integrar la flora habitual	Sí Su crecimiento está normalmente inhibido por pH y H ₂ O ₂	Sí Su pasaje de blastosporo a la forma germinativa está normalmente inhibido por la respuesta inmune. Infección endógena	No La mayoría de los casos se debe a la transmisión sexual	Sí Es importante la colonización en el embarazo	No La mayoría de los casos se debe a la transmisión sexual	No La mayoría de los casos se debe a la transmisión sexual
Epitelios afectados	Vaginal	Vaginal Vulvar	Vaginal Cervical Vulvar	Vaginal	Cervical Uretral Glándulas accesoriales Anal	Cervical Uretral Glándulas accesoriales Anal
Sintomatología	*Flujo genital *Síntomas vulvares poco frecuentes (prurito, ardor, quemazón, dispareunia, etcétera)	*Síntomas vulvares muy frecuentes (prurito, quemazón, ardor, dispareunia, etcétera) *Flujo genital *Síntomas urinarios	*Flujo genital *Síntomas vulvares frecuentes (prurito, quemazón, ardor, dispareunia, etcétera) *Síntomas urinarios	A menudo puede asociarse a síntomas vulvares, pero por lo general es asintomático.	Comienzo insidioso Flujo genital *Uretritis (Síndrome de disuria-frecuencia) con cultivos convencionales y no convencionales de orina negativos y sedimento infeccioso * Infección de glándula de Bartholin	Comienzo brusco Flujo genital *Uretritis (Síndrome de Disuria-frecuencia) con cultivos convencionales negativos y sedimento infeccioso * Infección de glándula de Bartholin

	<i>Vaginosis bacteriana</i>	<i>Candidiasis vulvovaginal</i>	<i>Trichomoniasis</i>	<i>Infección por Streptococcus agalactiae</i>	<i>Clamidiasis</i>	<i>Gonococcia</i>
Puede ser asintomática	35%	15-20%	Rara vez	Por lo general	Es común	Es común
Semiología del flujo	Abundante, homogéneo, blanquecino grisáceo o amarillento, ligeramente fétido, con o sin burbujas	Escaso o abundante, con flóculos o grumos gruesos, generalmente blanquecino y sin fetidez	Escaso o abundante, amarillento, casi siempre con burbujas, muy fétido	No difiere del flujo habitual		
Repercusión clínica	Recurrencia vinculada a trastornos obstétricos, EPI, SÍL, infecciones posoperatorias	Recurrencias	Asociación con otras ETS y EPI	Asociación con infecciones neonatales severas	Asociación con otras ETS y EPI y secuelas (esterilidad, ectópico, dolor pelviano) *asociada a Sind. Reiter y Fitz Hugh Curtis	Asociación con otras ETS y EPI y secuelas *asociada a Sind. Reiter y Fitz Hugh Curtis
Diagnóstico pH	> 4.5	< 4.5	> 4.5	a menudo > 4.5		
Test de aminas	(+)	(-)	a menudo (+)	(-)	(+) en sintomáticas	(+) en sintomáticas
RI	(-)	(+) o (-)	(+)	a menudo (+)		
Microscopía	Células guías, escasos PMN	Blastosporo, pseudomicelio o hifas	Es imprescindible para visualizar el parásito	Puede en ocasiones verse cadenas de cocos Gram positivos	Rara vez se ven cuerpos de inclusión	Diplococos Gram negativos intra y extracelulares
Cultivo	No es necesario	Puede ser de utilidad con microscopía negativa Poco útiles	No es necesario	Imprescindible	Sólo en líneas celulares	Imprescindible
Otras técnicas	No son necesarias		Poco útiles	Detección de Ag. útiles en el periparto	Son las que se utilizan en la práctica (IFD, ELISA, etc.)	Poco útiles
Tratamiento a la pareja	No	Sólo en los casos de balanopostitis	Siempre	No	Siempre	Siempre

ETS Y SIDA

ETS que facilitan la transmisión del VIH:
 Chancro blando, sífilis y herpes genital (en general todas aquellas que ocasionan úlceras genitales genuinas o secundarias o cualquier solución de continuidad cutáneo-mucosa).

ETS que posiblemente facilitan la transmisión del VIH: *Chlamydia trachomatis* y *Trichomonas vaginalis*.

Curso de las ETS en infectados por VIH:
Sífilis: Se puede producir afectación neurológica

	<i>Sífilis</i>	<i>Herpes genital</i>	<i>Chancro blando</i>	<i>Linfogranuloma venéreo</i>	<i>Granuloma inguinal</i>
Agente etiológico	Treponema pallidum	Herpes virus simple Tipo 2 80% Tipo 1 20%	<i>Haemophilus ducreyi</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i> Serotipos LGV	<i>Calymmatobacterium Granulomatis</i>
Periodo de incubación	Promedio 21 días	3-6 días	3-6 días	3-21 días	3 días a 6 meses
Lesión inicial	Pápula	Vesículas	Papulopústula	Pápula, pústula o vesícula	Pápula
Número de lesiones	Única a veces múltiples	Múltiples	Múltiples, a veces única	Única	Única o múltiple
Característica de la úlcera	Redondeada u ovalada, indurada e indolora	Pequeñas, agrupadas, dolorosas y superficiales	Irregular, blanda y dolorosa	Úlcera superficial	Bordes elevados, serpiginosa
Adenomegalias	Uni o bilateral, indolora e indurada, no supurativas	Bilaterales blandas, dolorosas en casos de sobreinfección	Uni o bilateral, blandas, dolorosas y supurativas	Uni o bilateral, duras, pueden supurar	Indoloras e induradas
Diagnóstico	*Campo oscuro *Serología	*Cultivo en líneas celulares *Detección de antígenos *Serología	Cultivo	Cultivo en líneas celulares Serología (Fijación de complemento o IFI)	Microscopia con Giemsa Histopatología (Cuerpos de Donovan)
Tratamiento	Penicilina	Aciclovir Valaciclovir	Azitromicina C3G Eritromicina	Doxiciclina Eritromicina	Tetraciclinas

a pesar de instaurar un tratamiento estándar adecuado de sífilis primaria.

Herpes simple: Las úlceras se caracterizan por su cronicidad, recurrencias frecuentes y de mayor gravedad.

Papillomavirus: Las verrugas genitales son más prevalentes, graves y recurrentes. Son más frecuentes las neoplasias intraepiteliales cervicales y anales.

Chancroide: Las úlceras responden mal a la terapéutica antimicrobiana habitual.

CARACTERISTICAS DE LOS AGENTES DE TRANSMISION SEXUAL MAS IMPORTANTES

Chlamydia trachomatis

Las bacterias pertenecientes al género *Chlamydia* constituyen uno de los grupos de microorganismos más difundidos y prevalentes como causa de infecciones diversas, particularmente del tracto genital, respiratorio y ocular. Estos microorganismos son in-

capaces de sintetizar compuestos de alta energía, como trifosfato (GTP), esenciales para el metabolismo y la respiración. Esto los obliga a ser parásitos intracelulares y a requerir células vivas para su desarrollo (dificultándose su estudio).

Actualmente se reconocen infecciones sintomáticas y asintomáticas producidas por *Chlamydia trachomatis* en el campo de la ginecología y obstetricia: uretritis, cervicitis, enfermedad pélvica inflamatoria e infecciones perinatales. La portación asintomática y las infecciones latentes constituyen un verdadero desafío para su pesquisa y prevención.

Clínica:

1. **Cervicitis:** Pueden ser asintomáticas o sintomáticas. En general se trata de una cervicitis mucopurulenta. Puede haber ectopia hipertrófica, edematosas y sanguíne. También ha sido descripta asociada a la infección por *Chlamydia* la presencia de metaplasia escamosa inmadura en la zona de la ectopia. Las

infecciones por *Chlamydia* se pueden relacionar con la respuesta inflamatoria. El número de leucocitos puede ser un buen índice, aunque no es excluyente.

2. Uretritis: 50% de mujeres estudiadas mediante cultivos efectuados a partir del cérvix y uretra demuestran positividad en ambos sitios y 25% en uno u otro.

3. Bartholinitis: La infección purulenta de la glándula de Bartholin puede deberse tanto a *N. gonorrhoeae* y/o *Chlamydia trachomatis*; como también a otros microorganismos ya sea facultativos o anaerobios, siendo indistinguibles desde el punto de vista clínico.

4. Endometritis: Está presente en aproximadamente la mitad de los pacientes con cervicitis mucopurulenta.

5. Linfogranuloma venéreo: Es la única infección por *C. trachomatis* que da lugar a compromiso y manifestaciones multisistémicas. Se pueden observar distintas fases: donde existe una lesión transitoria, seguida luego del estadio secundario con linfangadenopatía regional supurada.

6. Enfermedad inflamatoria pélvica: Aunque la etiología de muchas salpingitis permanece aún hoy incierta, al incrementarse el uso de la laparoscopia como método diagnóstico, que permite abordar directamente a la trompa para la obtención de muestras destinadas a la investigación etiológica, se ha establecido durante la última década que *Chlamydia trachomatis* es la causa probablemente más común, junto con *N. gonorrhoeae*, de los casos de salpingitis aguda o enfermedad inflamatoria pélvica.

7. Infecciones neonatales y perinatales: El niño puede adquirir *Chlamydia* por aspiración de las secreciones infectadas al pasar por el canal de parto o bien, si nace mediante cesárea, por la infección de las membranas que sufrieron ruptura previa espontánea antes del nacimiento. Las infecciones que pueden

observarse son: conjuntivitis, nasofaringitis, neumonia o neumonitis, vaginitis.

Los métodos de diagnóstico se basan en:

- el aislamiento de *Chlamydia trachomatis* en cultivos celulares.
- la detección directa de diferentes antígenos en la muestra clínica.
- los estudios serológicos permiten la investigación de anticuerpos y por lo tanto quedan limitados sólo a determinadas patologías, ya que implica la persistencia antigénica en las mucosas y durante un tiempo relativamente prolongado.

Detección de anticuerpos

Los métodos serológicos tienen actualmente un valor limitado en las infecciones agudas. Los niveles más elevados de anticuerpos se observan en los procesos que afectan extensamente a las mucosas, submucosas y aún otros parénquimas: salpingitis, perihepatitis, proctitis o epididimitis.

Las técnicas que se usan son:

1. Fijación de complemento
2. Microinmunofluorescencia (MIF)
3. Inmunofluorescencia contra el cuerpo de inclusión
4. Enzimoinmunoensayo
5. Otras: detección de la "HSP" (*Heat shock protein*) de *C. trachomatis*

Tratamiento

Hay numerosas propuestas terapéuticas en lo que hace a dosis y tiempo de administración de los anti-

Diagnóstico de *C. trachomatis* en la mujer

Diagnóstico	Criterios clínicos	Criterio de laboratorio	
		Presuntivo	Certeza
Cervicitis mucopurulenta (CMP)	Descarga cervical mucopurulenta, ectopia cervical, sangrado fácil espontáneo o inducido.	Respuesta inflamatoria ($> 10 \text{ L}/400 \times$) en ausencia de un agente etiológico reconocido. (<i>T. vaginalis</i> , <i>C. albicans</i> , etc.).	Cultivo positivo o prueba directa positiva en material de raspado cervical.
Síndrome distúrico	Dificultad miccional con o sin dolor con poliuria y polaquiuria en mujeres sexualmente activas, sin alteración estructural del aparato urinario ni inmunocompromiso, asociado generalmente a una nueva pareja.	Sedimento infeccioso sin bacteriuria convencional.	Cultivo positivo o prueba directa positiva en raspado uretral y/o cervical.

Diagnóstico	Criterios clínicos	Criterio de laboratorio	
		Presuntivo	Certeza
Enfermedad inflamatoria pélvica (EIP)	Dolor abdominal inferior, movilización uterina o anexial dolorosa, masa palpable en el fondo de saco. Presencia frecuente de descarga cervical purulenta.	Similar al de la cervicitis mucopurulenta. Presencia de material purulento en la punción del fondo de saco de Douglas, o en una muestra laparoscópica directa de trompa.	Cultivo positivo o prueba directa positiva en endocérvidx. Material tubárico, endometrial o de fondo de saco (más raro en este último caso).
Perihepatitis	Dolor en el cuadrante superior derecho, vómitos, fiebre, mujer sexualmente activa, evidencias de enfermedad inflamatoria pélvica reciente o concomitante.	Similar a CMP o EIP.	Título de anticuerpo Ig M o Ig G contra <i>C. trachomatis</i> elevado.

Investigación directa de *C. trachomatis* en muestras clínicas

* Coloraciones	Giemsa Lugol Papanicolaou Inmunoperoxidasa
* Inmuno fluorescencia directa e indirecta	Ac. Polyclonales Ac. Monoclonales
* Enzimoinmunoensayo	
* Microscopia electrónica	
* Pruebas genéticas (hibridización "in vitro"): sondas o "probes". Detectan:	<ul style="list-style-type: none"> - Plásmidos - Genoma bacteriano - ARN r
* Reacción de la polimerasa en cadena	

microbianos. Somos partidarios de un promedio de quince días para la mayoría de las drogas que actualmente se utilizan, con excepción de la azitromicina.

- 1) Uretritis masculina no complicada, cervicitis o proctitis:
 - Minociclina o doxiciclina: 100 mg c/12 horas, o tetraciclina: 500 mg, cuatro veces por día, o
 - Eritromicina: 500 mg, cuatro veces por día o roxitromicina 150 mg cada 12 horas, o
 - Ofloxacina: 400 mg, c/12 horas, o
 - Ciprofloxacina: 500 mg, c/12 horas.
 - Otras:
Si la evolución clínica es favorable, la evaluación de la curación con una prueba diagnóstica de laboratorio no es necesaria.
- 2) Infecciones por *C. trachomatis* durante el embarazo:
Eritromicina: 500 mg, cuatro veces por día

o roxitromicina: 150 mg c/ 12 horas. El estolato de eritromicina no es conveniente administrarlo particularmente durante el embarazo por la hepatotoxicidad que puede desencadenar.

Mycoplasma spp.

De los que nos interesan en patología genital debemos mencionar a *M. hominis*, *M. fermentans* y, más recientemente descrito, a *M. genitalium*. Actualmente hay que agregar a estas especies las que, al igual que las mencionadas, tienen algún tipo de relación con el SIDA: *Mycoplasma pirum* y *Mycoplasma penetrans* que acelerarían el desarrollo del virus dentro de los CD4.

Como ocurre en el caso de *Gardherella vaginalis*, también es difícil atribuirles rol etiológico en las infecciones genitales bajas porque integran la flora normal.

Se han recuperado a *U. urealyticum* del endocérvidx de mujeres voluntarias asintomáticas en 17,3% de

Examen bacterioscópico	Examen por cultivo
<p>En fresco: coloraciones, no tienen valor predictivo</p> <p>Coloraciones: Naranja de acridina: sólo sirve para detectar micoplasmas en hemocultivos</p>	<p>IMPRESINDIBLE</p> <p>Medios selectivos: con urea y arginina (U9)</p> <p>Sólidos: diferenciales A7, A7B</p> <p>Estimación UFC/mL: imprescindible</p> <p>Identificación bioquímica: pueden ser presumiblemente reportados en base a la morfología de las colonias. Si no se efectúan pruebas diferenciales, las colonias grandes (150 mm) deben denominarse <i>Mycoplasma spp.</i></p>

los casos como flora permanente (se aisló durante todo el ciclo menstrual) y en 42,3% como flora esporádica (se aisló en uno de los cuatro exámenes efectuados durante el ciclo).

La participación etiológica en infecciones del tracto genital inferior (vaginitis, cervicitis) es controvertida, pero, sin embargo, debe tenerse en cuenta el tratamiento en los casos con recuperación positiva, cuando:

1. la pareja tenga uretritis comprobada por *U. urealyticum* (sea o no sintomática)
2. es sintomática y se aísle *U. urealyticum* como único responsable probable de la cervicitis.
3. tenga respuesta inflamatoria cervical positiva sin otra causa que la justifique (especialmente *Chlamydia trachomatis*)
4. tenga antecedentes de abortos espontáneos, nacimiento de niños de bajo peso o con síndrome de estrés respiratorio (en estos casos la respuesta inflamatoria no se tiene en cuenta)
5. sea sintomática, tenga leucocituria y se recupere *U. urealyticum* de uretra como único responsable de un síndrome uretral femenino
6. sea portadora del VIH (en estos casos la respuesta inflamatoria no debería tenerse en cuenta)

Propuesta para el estudio de micoplasmas genitales y *U. urealyticum*

Mycoplasma spp.

Localización preferencial: endocervix

Toma de muestras: endocervical

Tratamiento

Para el Ureaplasma Urealicum: Doxiciclina 100 mg c/12 hs vía oral, 14 días; o minociclina 100 mg c/12 hs vía oral, 14 días; o Azitromicina 1 g cada 7 días (2 dosis) o 2 gs repartidos: 1 g el 1º día y 500 mgs/día, 2 días más; o ciprofloxacina 500 mgs c/12 hs, 14 días.

Para *Mycoplasma Hominis* los esquemas son similares salvo los macrólidos, que son reemplazados por la clindamicina.

Trichomonas vaginalis

La trichomoniasis es una infección producida por

un protozoo flagelado llamado *Trichomonas vaginalis* que afecta el tracto genitourinario. Mientras que en el varón el cuadro clínico es el de una uretritis (UNG: uretritis no gonocócica), en la mujer la infección afecta principalmente el ectocervix (colpitis) y la mucosa vaginal (vaginitis).

Es un protozoario muy lóbil y muere fácilmente

Síntomas	Signos
<ul style="list-style-type: none"> • Flujo genital • Síntomas vulvares: prurito, ardor, quemazón • Síntomas urinarios • Dispareunia • Dolor pelviano 	<ul style="list-style-type: none"> • Secreción genital amarillenta, verdosa o grisácea, con burbujas, fétida y abundante • Eritema vulvar con o sin excoriaciones • Presencia de colpitis maculosa o a puntos rojos

ante la desecación o exposición prolongada a la luz solar, a pesar de ello en muestras tomadas de fondo de saco vaginal y puestas en solución fisiológica pueden sobrevivir por un tiempo superior a 5 horas.

Epidemiología: Se estima que entre un 3 a 15% de mujeres asintomáticas atendidas en clínicas ginecológicas, pueden estar infectadas por *T. vaginalis*. La prevalencia de esta infección en las mujeres que consultan a clínicas de ETS es de aproximadamente 15%. Estas cifras son menores en las usuarias de métodos contraceptivos de barrera.

Tratamiento: El tratamiento recomendado por el CDC para trichomoniasis es: metronidazol 2 g monodosis, que tiene iguales índices de curación (95%) que el empleo de la misma droga a 500 mg/dos veces por día durante 7 días.

Esquema alternativo: tinidazol 2 g monodosis.

Los preparados para uso local vaginal con metronidazol (gel u óvulos) tienen una eficacia menor.

Neisseria gonorrhoeae

Neisseria gonorrhoeae invade la mucosa endocervical y adhiere en las microvellosidades de las células secretoras de la mucosa endometrial que aumentan significativamente antes y durante la menstruación.

De allí la tendencia de este microorganismo de ascender a las trompas en dicho período.

Se ha demostrado que las cepas fimbriadas adhieren en forma más eficiente que las no fimbriadas, hecho que les permitirá ejercer posteriormente su acción tóxica a través del componente endotóxico del lipopolisacárido.

Presentación clínica: Es importante destacar que los síntomas de la infección gonocócica en la mujer son menos específicos que en el hombre.

**Localización uretral:* Disuria, poliaquiuaria.

**Localización cervical:* Incremento de la descarga vaginal, generalmente es purulenta pero puede presentarse con un cérvix normal.

**Localización rectal:* Se encuentra aproximadamente en el 10% de las mujeres con gonococcia documentadas y es asintomática en la mayoría de las pacientes, pero ocasionalmente desenca-

dela linfadenitis cervical y puede constituirse en un factor importante para una gonococcia diseminada.

Diagnóstico: A diferencia de lo que ocurre en el sexo masculino, el examen directo y por coloraciones en materiales ginecológicos, sobre todo cervical, no posee una sensibilidad adecuada. Esta no supera, en la mayor parte de los estudios, el 45%, hecho que no permite utilizar estas técnicas como métodos de tamizaje y es por eso imprescindible efectuar el cultivo para un correcto diagnóstico.

Tratamiento

El tratamiento recomendado por el CDC para N. Gonorrhoeae es: Ceftriaxona 125 mg IM única dosis, o Ciprofloxacina 500 mg vía oral única dosis, esquema alternativo: Espectinomicina 2 g IM única dosis.

Localización preferencial: cervical, glándulas parauretrales, uretra, ano.

Toma de muestras: endocervical, uretral, anal, faringeal.

Examen bacterioscópico	Examen por cultivo
<p>En fresco: Generalmente reacción inflamatoria.</p> <p>Coloraciones: Diplococos, Gram negativos positivos intra y/o extracelulares.</p> <p>La observación de diplococos Gram positivos es posible debido a la presencia en la pared celular de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> de ciertas proteínas hidrófilas.</p>	<p>Medios selectivos (con factores de crecimiento e inhibidores de la flora habitual) y tipo Thayer y Martin. Identificación convencional y/o serológica. Otros medios selectivos.</p> <p>Detección de beta lactamasas.</p> <p>Detección de sensibilidad a penicilina y ampicilina.</p> <p>Otros antimicrobianos: tetraciclinas, espectinomicina, fluorquinolonas como sistema de vigilancia epidemiológica.</p> <p>Pruebas de sensibilidad: deben efectuarse por el método de concentración inhibitoria mínima (CIM).</p>

11 Enfermedad pelviana inflamatoria (EPI)

INTRODUCCION

El término EPI involucra a la infección de cualquier elemento del tracto superior y estructuras adyacentes; es decir, endometrio, miometrio, tejido celular pelviano, parametrios, peritoneo y vasos pelvianos.

Si bien la denominación es imprecisa, su uso se ha difundido porque dichas infecciones están estrechamente interrelacionadas.

Pese al advenimiento de nuevos antimicrobianos y al mejor conocimiento de su farmacodinamia e indicaciones, la incidencia de la EPI creció notablemente entre 1960 y 1980.

Debido a su estrecha vinculación con la sexualidad, se supone que este incremento estuvo relacionado con la liberalización de las costumbres, favorecida por la aceptación y amplia difusión de anticonceptivos hormonales y dispositivos intrauterinos como métodos anticonceptivos.

El escaso conocimiento de médicos y población general del potencial riesgo infeccioso que conllevan las relaciones sexuales, completaron el aporte a la propagación de la enfermedad.

En los últimos años, se ha observado una disminución constante de la EPI en países desarrollados de Occidente, lo que podría deberse al perfeccionamiento del diagnóstico médico y al tratamiento precoz y más adecuado desde el punto de vista infectológico que en décadas anteriores.

Todavía es temprano para pensar en efectos de un cambio en las costumbres sexuales, con mentalidad de prevención y lo que se denomina sexualidad responsable.

Las complicaciones y secuelas de la EPI son pesadamente gravosas para la enferma, la familia y la sociedad. El diagnóstico y tratamiento de las mismas tiene también un impresionante costo económico, que en Francia se ha estimado en 500 millones de francos anuales y en los EE.UU. en 2 billones de dólares anuales de costo directo.

Si al costo directo se le suma el indirecto (secuelas de esterilidad, embarazos ectópicos, dolor pelviano, etc.), la suma asciende a 4 billones de dólares anuales.

EPIDEMIOLOGIA

No es fácil establecer la frecuencia exacta de la EPI ya que en la mayoría de los casos son tratadas en forma ambulatoria por ginecólogos o médicos generalistas, sin quedar registros de las mismas.

Muchas EPI son oligosintomáticas (fundamentalmente las relacionadas con *Chlamydia trachomatis*), cursando a veces en forma absolutamente silenciosa (EPI silente), infiriéndose su etiología sólo después de aparecer complicaciones o secuelas, como esterilidad, embarazo ectópico o dolor crónico.

Por tales motivos se estima en aproximadamente un 30% la posibilidad de incurrir en falsos diagnósticos positivos o negativos.

En EE.UU. la incidencia sería mayor de 1 millón de casos anuales de EPI, de las cuales una cuarta parte (250.000 mujeres) son hospitalizadas, generando 150.000 intervenciones quirúrgicas por año.

En Francia, una encuesta realizada a médicos generalistas y ginecólogos en 1974 y 1975, estableció una incidencia de EPI de 1,3% en mujeres de edad comprendida entre los 15 y 44 años, lo que significa 200.000 casos nuevos por año.

Westrom encontró cifras similares en Suecia y Robinson en Inglaterra, para la misma época.

La importancia de estas cifras y sus costos, generó programas de prevención, diagnóstico y tratamiento precoz en países desarrollados de Occidente, que se tradujeron en una lenta reducción de las tasas de EPI en las poblaciones sometidas a dichos programas.

El análisis de la prevalencia tiene una importancia fundamental en el resultado de los programas de detección y tratamiento precoz.

En Suecia se estimaba una prevalencia feinenina de *C. trachomatis* del 9% en 1984. En Francia las cifras fueron 4% en la población general de más de 25 años, del 15 a 20% en adolescentes y 25% en mujeres antillanas embarazadas.

En EE.UU., la prevalencia fue del 7% en mujeres blancas y del 11% en negras. Las tendencias recientes revelaron un aumento de hospitalizaciones por

EPI en mujeres blancas y tasas estables en negras, que de todos modos siguen teniendo un riesgo mayor de contraer la enfermedad.

En consecuencia, se aconseja centrar la prevención de la EPI en el diagnóstico y tratamiento precoz de las infecciones por *Chlamydia trachomatis* en la mujer, con tratamiento de las parejas en todos los casos en que sea posible pero, considerando que la frecuencia de la infección tiene una fuerte relación con la edad, se trata de poner los mayores esfuerzos en el grupo etario menor de 25 años (incidencia, 11%), que permitiría controlar el 77% de la epidemia.

Se aconseja:

EE. UU.: centrar la detección precoz en todas las mujeres menores de 20 años, en las de 20 a 24 años con un factor de riesgo y en las mayores de 24 años con 2 o más factores.

Francia: se aconseja la prueba de detección sistemática en todas las mujeres menores de 25 años.

En Suecia, donde desde hace más de 10 años se realiza la detección precoz de las clamidiasis femeninas en los centros de planificación familiar, con tratamiento precoz de la mujer detectada y tratamiento empírico de su pareja, la prevalencia femenina disminuyó del 9% en 1984 a menos del 1% en la actualidad. La prevalencia masculina se mantuvo estable en el 1%.

La tasa de reinfección por la pareja en Suecia, varía de un 6% si ésta no fue tratada, a un 0,9% si lo fue. La tasa de reinfección por un contacto ocasional, se mantiene en un 4% desde hace 10 años.

La experiencia sueca confirma con creces la importancia de implantar y sostener en el tiempo un programa de prevención, diagnóstico y tratamiento precoz en mujeres sexualmente activas y sus parejas, al poder revertir el brote epidémico que duplicó las EPI entre 1960 y 1980, llevándolo a su casi desaparición en la actualidad.

En nuestro medio, al no contar con datos suficientes e incidencia y prevalencia de las infecciones cervicovaginales y de EPI, proponemos la pesquisa de Chlamydia trachomatis y N. gonorrhoeae, en las mujeres de alto riesgo para ETS, independientemente de la edad.

DEFINICION

El término EPI ha venido a reemplazar en los últimos años a la denominación salpingitis o salpingoovaritis, intentando abarcar un número mayor de estructuras afectadas por los mismos agentes etiológicos.

Así, podemos definir a la EPI como:

Síndrome caracterizado por la infección del tracto genital superior (íntero y/o trompas y ovarios) y sus

estructuras adyacentes (tejido celular pelviano y/o peritoneo).

Dicha infección se manifiesta clínicamente por dolor pelviano espontáneo o provocado, con o sin reacción peritoneal, con o sin presencia de masas o empaquetamientos anexiales. El síndrome se completa con fiebre de mayor o menor intensidad, leucocitosis, elevación de la eritrosedimentación (VSG) y de la Proteína C Reactiva (PCR).

Por convención, se excluye de la denominación EPI a las infecciones relacionadas con el embarazo y a las infecciones posoperatorias.

ETIOLOGIA

Las infecciones del tracto genital superior femenino (EPI) pueden ser endógenas o exógenas.

Las infecciones endógenas son aquellas ocasionadas por microorganismos provenientes de la flora endógena normal o patológica del tracto genital inferior (TGI) o de órganos vecinos (apéndice, intestino).

Las infecciones exógenas son las ocasionadas por gérmenes que ingresaron a los genitales femeninos desde el exterior, ya sea por medio de maniobras instrumentales (histerometrías, histerografías, raspados, colocación de DIU, etc.), o a través de la actividad sexual.

Sin embargo, ante la paciente concreta, la categorización como EPI endógena o EPI exógena resulta muy esquemática, ya que en la práctica un microorganismo puede favorecer la colonización de otro y a su vez, gérmenes de la flora habitual, que en condiciones normales del tracto genital inferior no causan patología (*E. Coli*, *S. Epidermidis*, anaerobios, etc.), frente a lesiones de la mucosa cervicovaginal o a la presencia de tejidos necróticos, pueden exacerbar su virulencia y ocasionar infección.

Por tal motivo, se debe considerar empíricamente a la EPI como de etiología polimicrobiana, en la cual un agente reconocido como etiológico de la EPI (p. ej. *Chlamydia trachomatis* o gonococo) puede estar solo, asociado a otros microorganismos o bien no recuperarse por diversos motivos, generalmente técnicos.

Esta consideración es importante desde el punto de vista terapéutico ya que, ante un diagnóstico presuntivo de EPI, previa obtención de cultivos, debe instituirse un esquema de tratamiento para infecciones multimicrobianas, más allá de cualquier especulación sobre el origen endógeno o exógeno de la infección.

CLASIFICACION

Existen dos grandes grupos de EPI: crónica y aguda (cuadro 11.1).

La EPI crónica es la causada por agentes específicos tales como tuberculosis, parásitos o micosis.

La EPI aguda reconoce como agentes etiológicos a microorganismos exógenos (ETS e iatrogénicos) o provenientes de la flora endógena.

Hasta hace poco más de una década, se atribuía tal importancia a *Neisseria gonorrhoeae* como agente causal, que determinó la clasificación de las EPI en gonocócicas y no gonocócicas.

Debido a la participación de otros microorganismos relacionados con la actividad sexual en la génesis de la EPI (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasmas spp.*, etc.) y la posibilidad de transporte de éstos y otros microorganismos por *Trichomonas vaginalis* y aún por espermatozoides, tiene mayor consenso actualmente la denominación de EPI transmitida sexualmente (gonococo, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasmas spp.*, *T. vaginalis*, espermatozoides) y EPI no transmitida sexualmente (resto de microorganismos aerobios y anaerobios, Gram positivos y Gram negativos).

Con ello se enfatiza, como sentencia, que "la EPI es la más significativa de las ETS".

Por último, según su vía de propagación, puede clasificarse en primaria o ascendente (cuando la infección se inicia en el TGI, asciende por el canal endocervical a la cavidad uterina y se propaga a los anexos y estructuras adyacentes) y secundaria o por contigüidad, cuando se infecta el aparato genital secundariamente a la infección de órganos vecinos (apendicitis, diverticulitis, etcétera.)

Cuadro 11.1: Clasificación de EPI

Según su evolución clínica:

Crónica
Aguda

Según su etiología:

Exógena (transmitida sexualmente o iatrogenica)
Endógena

Según su origen:

Primaria o ascendente
Secundaria o por contigüidad

Según estadios clínicos:

- I. Salpingitis y/o endometritis sin reacción peritoneal
- II. Salpingitis con reacción peritoneal, sin masas anexiales
- III. Absceso tuboovárico o absceso central del ovario
- IV. Peritonitis difusa

Según características laparoscópicas:

Leve
Moderada
Grave

FISIOPATOLOGIA

Si se exceptúa el 10 a 15% de los casos en que la EPI es secundaria a infecciones de órganos abdominopelvianos (apéndice, intestino, abscesos entre asas, etc.), la propagación sigue las vías habituales de progresión de las enfermedades del tracto genital.

Cuadro 11-2: Vías de propagación de la EPI

- a) Vía canalicular: Cervitis, endometritis, salpingitis, pelviperitonitis, peritonitis difusa.
- b) Vía linfática: miometritis, parametritis, flemones y abscesos del ligamento ancho, absceso central del ovario
- c) Vía hemática: tromboflebitis pelviana, embolias sépticas

CLINICA DE LA EPI

El síntoma capital es el dolor pelviano persistente y de variable intensidad. El dolor puede ser espontáneo y/o provocado, con o sin reacción peritoneal.

Es habitual el dolor que despierta la movilización lateral o anteroposterior del cuello uterino. Todo ello refleja la inflamación del tracto genital superior (útero y anexos) y sus estructuras adyacentes (parametros y peritoneo).

La exploración digital (primero unimanual y luego bimanual), vaginal y rectovaginal, puede evidenciar la presencia de empastamiento anexial o franca mente de tumor inflamatorio pelviano.

El examen visual denota a veces secreción purulenta, mucopurulenta o hemopurulenta, proveniente de endocervix, vagina o uretra (Fig. 11-1).

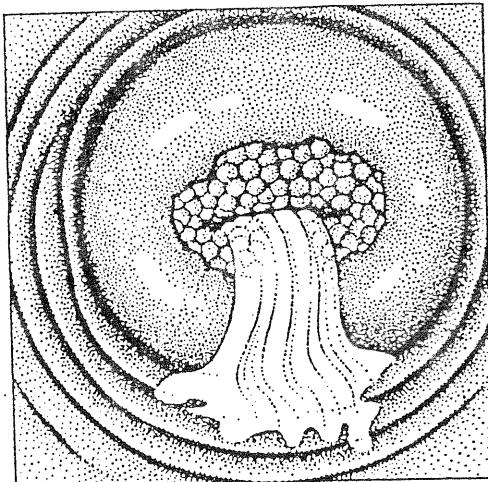


Fig. 11-1. Cervicitis

Los síntomas generales o sistémicos, como náuseas, vómitos, distensión abdominal o dolor abdominal generalizado, pueden indicar propagación peritoneal de la inflamación y diseminación de la enfermedad.

Con frecuencia se asocia dolor en el hipocondrio derecho, como manifestación de perihepatitis, configurando el síndrome de Fitz-Hugh-Curtis (fiebre, dolor en hipocondrio derecho, salpingitis y vesícula normal), asociado habitualmente a *Chlamydia trachomatis*, pero que puede ser producido también por otros microorganismos (*N. gonorrhoeae*).

El síndrome febril (hipertermia, taquicardia, sudoración, decaimiento), es casi constante, pero de magnitud diversa. La hipertermia puede ser elevada (mayor de 38°C), a veces con escalofrios o limitarse a febrículas imperceptibles (este último caso, habitual en la infección por *Chlamydia trachomatis*).

Hasta aquí realizamos un intento de descripción global de los signos y síntomas de la EPI.

Sin embargo hemos mencionado en la definición que EPI es en realidad un síndrome (conjunto de signos y síntomas) y no una enfermedad.

Para alcanzar la categoría de enfermedad es necesario contar con una localización, morfología y etiología definidas.

Pasaremos revista por lo tanto, en forma somera, a la clínica de las infecciones de cada componente anatómico del tracto genital superior y sus estructuras adyacentes, de acuerdo con lo que ha sido mencionado en el cuadro de vías de propagación de la EPI (Fig. 11-2).

a) Cervicitis

La presencia de secreción purulenta en el exo y/o endocérvix (fundamentalmente este último) y la identificación de los microorganismos responsables mediante cultivos, tiene un gran valor orientador para el diagnóstico del posible carácter infeccioso del cuadro pelviano que motiva la consulta.

Una descripción más detallada de la clínica de las cervicitis se verá en el capítulo de infecciones cér-vicovaginales.

b) Endometritis

La infección está localizada en la mucosa endometrial, por lo tanto, en su forma pura, no afecta el estado general; no hay síndrome febril ni dolor pelviano.

La única manifestación clínica de una endometritis, puede ser la presencia de un flujo serohemático, hematopurulento o francamente hemático, en un contexto de factores de riesgo de infección genital (posmenstrual, posabortedo, maniobras cervico-vaginales, actividad sexual de riesgo, etc.).

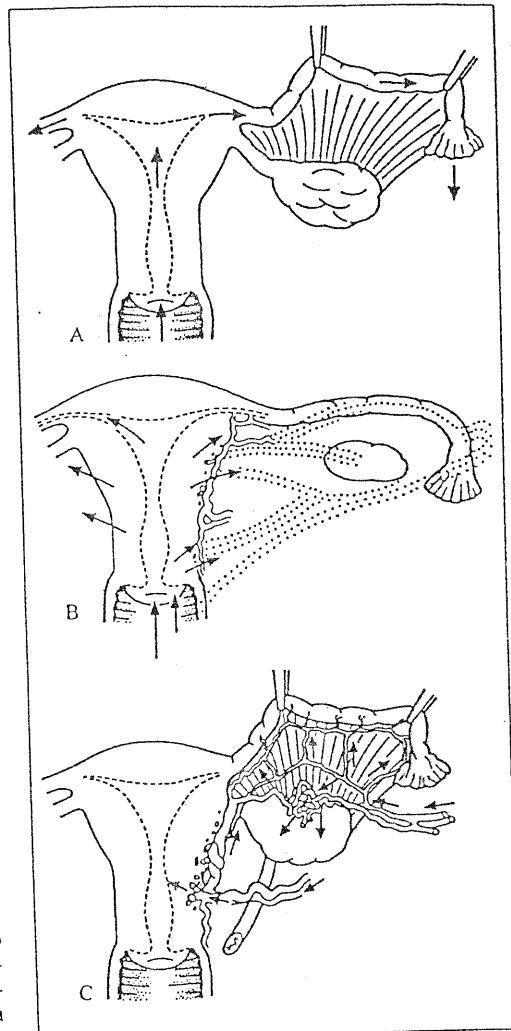


Fig. 11-2. A. Vía de propagación canalicular; B. Vía de propagación linfática; C. Vía de propagación sanguínea.

c) Miometritis o endomiometritis

El pasaje de los microorganismos desde el endometrio al miometrio es muy fácil, ya que la separación entre ambos es casi virtual. La lesión de la capa basal por maniobras instrumentales, patología uterina benigna o maligna, atrofia, o la misma menstruación, en presencia de microorganismos, puede permitir el pasaje de los mismos al miometrio y su posterior propagación por vía linfática a todo el músculo uterino y territorio linfático adyacente.

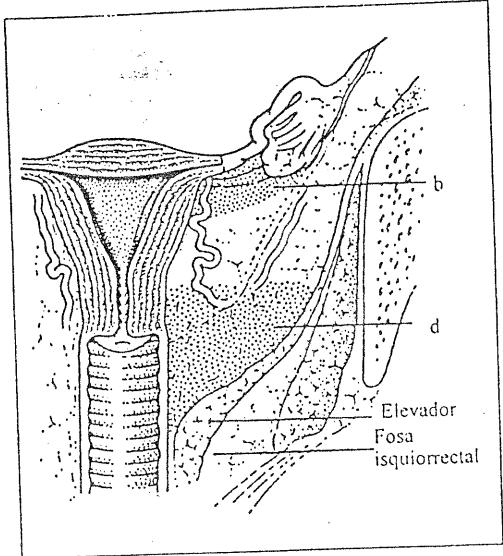


Fig. 11-3. Representación esquemática de las dos variedades de flemón del ligamento ancho: a) flemón de la base; b) flemón alto o propiamente dicho. (Faure y Siredey)

Las manifestaciones clínicas locales de la miometritis o endomiometritis incluyen dolor hipogástrico espontáneo, continuo y/o cólico. La compresión del útero por tacto bimanual puede evidenciar una tumefacción dolorosa con reblandecimiento del miometrio. Ella es traducción de la propagación de la infección por los linfáticos miometrales.

Las manifestaciones generales son objetivas a partir de la propagación de la infección por fuera de los límites del endometrio. Por ello es habitual encontrar fiebre, taquicardia, sudoración, escalofríos, astenia, etc., de intensidad variable según las características de la infección y de los microorganismos responsables.

d) Celulitis pélvica -parametritis y flemones del ligamento ancho

Es el resultado de la infección de una herida del aparato genital que se propaga al tejido celular pélvico-superior (siguiendo de preferencia la vía linfática y más raramente la vía venosa), pudiendo configurar las siguientes variedades anatomo-clínicas:

Flemón de la base del ligamento ancho: la infección se propaga a los parametros laterales (con mayor frecuencia), determinando clínicamente un empastamiento difuso y doloroso, que se extiende habitualmente desde la pared lateral del cuello y vagina hasta la pared lateral de la pelvis. De haber seguido la vía del parametro posterior (uterosacro) o anterior (pubovesicouterino), el empastamiento se tocará por detrás o por delante del cuello uterino.

Flemón del ligamento ancho propiamente dicho: casi siempre consecutivo a una endometritis puerperal o posabortedo, la puerta de entrada es el fondo de la cavidad uterina y la propagación por el pedículo linfático superior o las venas uteroováricas.

En este caso, el infiltrado inflamatorio se sitúa entre las hojas del ligamento ancho propiamente dicho, por encima del istmo uterino y alejado del fondo de saco vaginal lateral, configurando el llamado flemón alto del ligamento ancho, que puede extenderse hasta la pared lateral de la pelvis y aun al tejido celular subperitoneal de la fossa iliaca interna y al espacio de Bogros.

Estos procesos infecciosos pueden ser detectados y tratados en su comienzo (forma edematosas), en cuyo caso la evolución será breve y la curación sin secuelas. Cuando la evolución es más lenta, el exudado inflamatorio se organiza adquiriendo una consistencia firme y aun leñosa (forma flemónosa), cuya curación puede demandar meses, con secuelas de esclerosis que determinarán fijación y desviación del útero y estructuras anexas.

La evolución de los flemones del ligamento ancho puede ser hacia la formación de abscesos (forma supurada) que, de no mediar un drenaje quirúrgico, en los casos favorables podrán drenar espontáneamente hacia la pared abdominal o hacia vísceras huecas

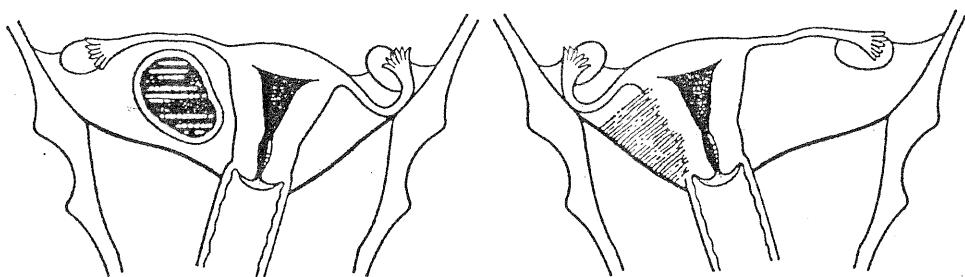


Fig. 11-4. Representación esquemática que diferencia absceso (a) de flemón (b) del ligamento ancho.

(recto, vagina o vejiga), siendo la curación inconsistente por la frecuente persistencia del foco supurado. (Fig. 11-4). En los casos desfavorables la colección se puede evacuar en la cavidad peritoneal occasionando una peritonitis de extrema gravedad. Afortunadamente en la actualidad es excepcional la evolución hacia la forma leñosa o supurada.

Clinica de la celulitis pélviana

Síntomas generales: dependen de la presencia del flemón, caracterizándose por hipertensión constante o en picos cuando se establece la supuración, escalofríos y taquicardia.

La eritrosedimentación es acelerada y hay una importante leucocitosis.

Síntomas locales: dependen de la localización del flemón y se manifiestan por dolor pélvico de variable intensidad, unilateral, propagado a veces a la región inguinal, muslo, pliegue glúteo o región sacroiliaca.

Los signos y síntomas propios de cada localización son:

1- Flemón de la base del ligamento ancho:

Por el tacto vaginal se puede apreciar el acortamiento de uno de los fondos de saco y un empastamiento doloroso extendido desde un borde uterino hasta la pared pélvica. Según el tipo de evolución, la consistencia irá cambiando hacia la organización y esclerosis (flemón leñoso), hacia la fluctuación (absceso) o hacia la resolución completa.

El mismo tacto vaginal permitirá apreciar que la vagina está hipertermica y que el cuello uterino se ha desplazado hacia el lado opuesto y es fijo o poco móvil.

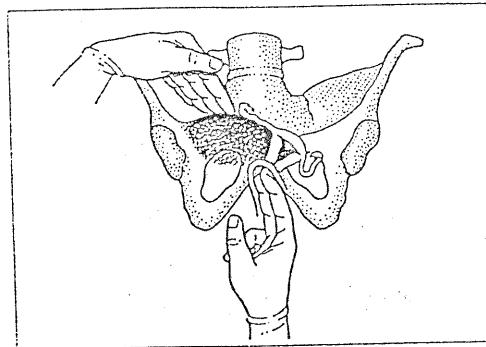


Fig. 11-5. *Flemón difuso del ligamento ancho derecho.* La colección ocupa toda la altura del ligamento, adhiere íntimamente a la bóveda vaginal y no deja un surco de separación entre ella, el cuello uterino por una parte y la pared pélvica por otra. El dedo que palpa tiene la impresión de que el empastamiento parametral "está pegado" a la pared vaginal, al cuello uterino y a la pared pélvica (Weibel).

2- Flemón alto del ligamento ancho:

Por el tacto vaginal, los fondos de saco aparecerán normales, aunque profundizando el tacto, podrá reconocerse el límite inferior, poco preciso, del tumor inflamatorio.

3- Flemón difuso del ligamento ancho:

En este caso la infección compromete la base y el vértice del ligamento ancho. Los signos deberán buscarse por tacto vaginal y palpación abdominal, consistiendo en la sumatoria de los signos descritos anteriormente (Fig. 11-5).

4- Parametritis posterior aguda:

Aquí el empastamiento doloroso se toca a través del fondo de saco posterior, pudiendo extenderse desde el cérvix hasta el sacro y constreñir el recto, lo que se distingue fácilmente por tacto rectal. En este caso habrán síntomas rectales del tipo de pujos y tenesmo.

5- Parametritis anterior aguda:

A través del fondo de saco anterior se toca un empastamiento doloroso, de límites imprecisos, que sigue el trayecto de los ligamentos pubovesicosuterinos. En esta localización, el proceso se acompaña de disuria, tenesmo vesical y polaquiuria.

e) Anexitis o salpingoovaritis

Esta denominación no corresponde a una unidad anatomo-patológica o etiopatogénica. Lo que ocurre es que clínicamente es difícil diferenciar la inflamación de la trompa de la del ovario. En el examen ginecológico, la tumefacción del anexo o "anexitis" se refiere a ambos elementos, aunque a veces sólo uno de ellos padezca el proceso inflamatorio.

La infección de las trompas y ovarios se produce frecuentemente por vía canalicular a partir de los gérmenes que alcanzan la cavidad uterina.

En las trompas ello se manifestará primero por una endosalpingitis, sin alteración del aspecto exterior y con el ostium externo abierto. Hasta aquí la curación es posible sin secuelas. Si la infección progresara, la

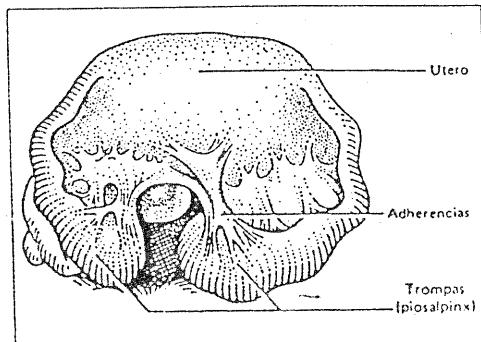


Fig. 11-6. Abscesos tuboováricos

mucosa tendrá alteraciones irreversibles y la obstrucción de sus orificios proximal y distal determinará la acumulación de pus en su interior (piosálpinx) (Fig. 11-6).

En los ovarios, la infección por vía canalicular se debe a la acción de los gérmenes que salen por el orificio abdominal de las trompas. Ellos actúan sobre la superficie del ovario, produciendo un proceso inflamatorio superficial (ovaritis), que puede organizarse y dar lugar a adherencias entre el ovario y los órganos vecinos (periovaritis o periooforitis).

Si la infección siguió la vía linfática, los microorganismos en su trayecto por el pedículo linfático superior alcanzarán el hilus ovárico (absceso central del ovario) y/o la pared tubaria determinando una inflamación profunda o intersticial.

Menos frecuente es la vía hemática, ya sea venosa retrógrada o arterial, en los casos de septicemia y la vía descendente, cuando la infección pasa desde el peritoneo pélvico a la luz de las trompas.

Clinica de la anexitis o salpingoovaritis

En el período agudo, los síntomas generales son los comunes a los de cualquier proceso séptico (fiebre, escalofríos, taquicardia, sudoración, oliguria, adinamia, etcétera).

En cuanto a los síntomas locales, el dolor, espontáneo y/o provocado, se hará presente con diversa magnitud, en una o ambas regiones anexiales, fosas ilíacas o hipogastrio.

El diagnóstico clínico de "anexitis" se basa en la triada clásica:

- 1- Dolor espontáneo y provocado en la región o regiones anexiales.
- 2- Palpación de los anexos agrandados y/o tumefactos.
- 3- Signos de infección: fiebre, leucocitosis y eritrosedimentación elevada.

Debido a la poca tendencia al cierre del orificio abdominal de la trompa infectada, es posible la propagación de la infección al peritoneo pélvico (pelviperitonitis) o a todo el peritoneo (peritonitis generalizada), agregándose entonces defensa, contractura y dolor a la descompresión localizados o generalizados.

¶ Peritonitis

Esta grave complicación, puede estar localizada en la pelvis (pelviperitonitis) o haberse difundido al peritoneo abdominal (peritonitis difusa o generalizada).

La peritonitis de origen genital, configura uno de los cuadros más importantes y frecuentes de la ginecología de urgencia.

Los microorganismos pueden llegar al peritoneo por diversas vías (canalicular, linfática, hemática, por penetración directa de los gérmenes a través de una herida del aparato genital o por estallido de un pio-

sálpinx, pioovario o de un absceso pélvico). Sin embargo, la vía de acceso más frecuente es la canalicular, a través del orificio abdominal de las trompas.

- *Pelviperitonitis*. La infección queda localizada en el peritoneo pélvico, bloqueada por el epiplón y las asas intestinales que, adheridas entre sí por la reacción inflamatoria, la aislan de la cavidad abdominal (Fig 11-7).

En su forma aguda, inicial, se manifiesta por dolor pélvico intenso, defensa o contractura del abdomen inferior que dificulta la palpación y síntomas generales de infección.

En su forma supurada forma el absceso del fondo de saco de Douglas (Fig. 11-8), en el cual la colección puede distender el fondo de saco de Douglas, estando limitada hacia adelante por el útero, hacia atrás por el recto y hacia arriba por las asas intestinales adheridas entre sí. En este caso, por el tacto vaginal se comprueba que el útero ha sido desplazado hacia adelante y el fondo de saco vaginal posterior, distendido, se hace prominente y de consistencia pastosa y fluctuante. Aunque el tacto vaginal suele ser suficiente para el diagnóstico de absceso del fondo de saco de Douglas, la ecografía ginecológica abdominal o transvaginal dará precisiones objetivas sobre las características del absceso (forma, tamaño, límites, tabiques, etcétera.)

La evolución del proceso depende en gran parte del volumen de la colección. Si ella es pequeña, puede desaparecer dentro de un plastrón de reacción peritoneal. Si es voluminosa, puede progresar hacia la peritonitis difusa, o drenar espontáneamente a través de su pared más débil, que suele ser la pared anterior del recto. La punción del fondo de saco de Douglas y su drenaje a través del fondo de saco vaginal posterior, es de gran valor diagnóstico (por la posibilidad de obtener pus y realizar los cultivos

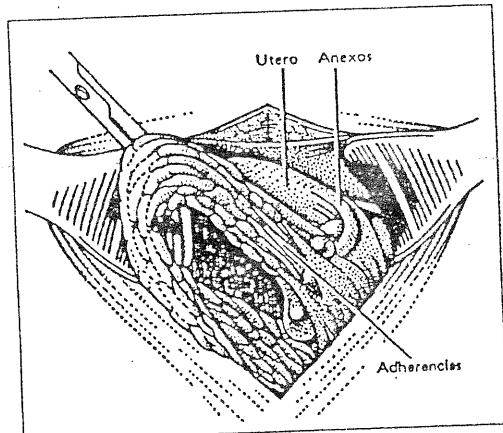


Fig. 11-7 Adherencias del epiplón a los anexos

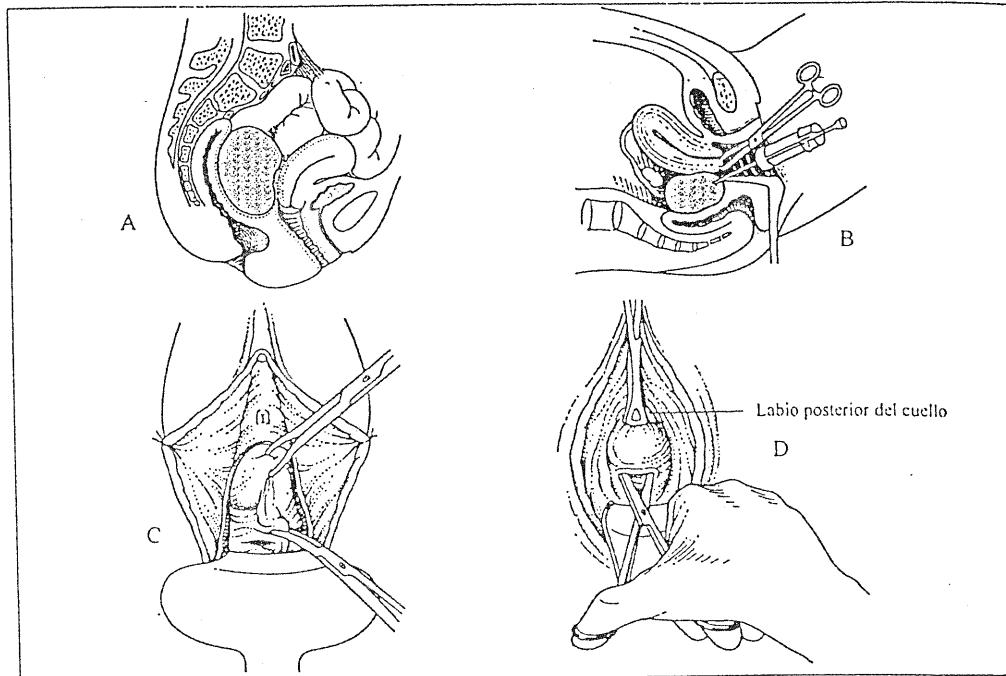


Fig. 11-8. Absceso del fondo de saco de Douglas. A, Absceso del Douglas; B, Colpotomía posterior (esquema), punción del fondo de saco de Douglas; C, Colpoceliotomía posterior; tensión de la mucosa vaginal; D, Colpotomía posterior: se efectúa una incisión transversal a través de la mucosa vaginal en el nivel de la unión entre el fórnix vaginal posterior y el cuello uterino y se divulsiona la pared del absceso.

pertinentes) y a veces terapéutico, cuando la colección es única, sin tabiques y el drenaje completo.

Si la evolución es hacia la curación, ya sea por el tratamiento efectuado o por las defensas naturales, quedan habitualmente adherencias entre los genitales y los órganos vecinos.

Peritonitis difusa o generalizada. En este caso la infección se ha propagado al peritoneo abdominal en forma progresiva o bruscamente por la rotura de una colección anexial.

La peritonitis difusa aguda se manifiesta por signos y síntomas que se van acentuando progresivamente. El dolor es espontáneo y se exacerba por la palpación; al comienzo está localizado en el lugar de origen pero pronto se difunde a todo el abdomen. La fiebre es un signo constante y se acompaña de taquicardia, taquipneea y habitualmente de hipotensión. La temperatura axilar y rectal acusan una diferencia de 1° C o más. Pueden existir náuseas y vómitos de carácter reflejo. La palpación abdominal despierta hiperestesia cutánea, defensa y contractura muscular. La descompresión acentúa el dolor (signo de Blumberg). Cuando la evolución es desfavorable, se instala el ileo paralítico, observándose distensión abdominal, timpanismo, ausencia de ruidos hidro-

aéreos y un progresivo deterioro del estado general (facies peritoneal, disnea, lengua seca, agitación, etc.). Aunque la clínica es suficiente para el diagnóstico de una peritonitis difusa, el laboratorio es útil para valorar las alteraciones del medio interno (leucocitosis, eritrosedimentación elevada, alteraciones parenquimatosas y magnitud de la deshidratación por falta de ingestión de líquidos, pérdidas por vómitos, sudoración y taquipneea, y por formación de un "tercer espacio"). La radiología abdominal debe realizarse con la paciente de pie y acostada, lo que permitirá apreciar los signos radiológicos de peritonitis (niveles líquidos, revoque).

La peritonitis difusa o generalizada es un proceso de carácter grave, en el que el pronóstico depende de la precocidad y racionalidad del tratamiento médico y quirúrgico.

La triada terapéutica en que se sustenta el tratamiento de una peritonitis aguda es:

- la correcta hidratación parenteral para restituir la alterada perfusión tisular.
- un esquema de tratamiento con antimicrobianos ápto para controlar una infección multimicrobiana.
- fundamentalmente el tratamiento quirúrgico adecuado y precoz.

g) Tromboflebitis

Los gérmenes pueden alcanzar la luz venosa a partir de un foco séptico originado por lo común en una herida puerperal (parto o aborto infectado) o luego de una intervención quirúrgica pelviana. La inflamación del endotelio venoso puede producir una tromboflebitis, cuyo cuadro clínico es dominado por los síntomas locales además del síndrome febril.

Si el proceso no es bien controlado, el trombo infectado puede disgregarse, ocasionando embolias sépticas que pueden comprometer los pulmones, riñones e hígado.

Según la localización del foco séptico, será el sector venoso comprometido. Cuando las lesiones están situadas en el fondo uterino y sus vecindades, la difusión se hará siguiendo el trayecto de las venas uteroováricas hasta alcanzar en algunos casos la vena cava. Si la lesión es baja, la propagación puede seguir el camino de las venas uterinas, hipogástricas e iliaca primitiva, para finalmente alcanzar también la vena cava o bien el trayecto de la iliaca externa, llegando hasta la arteria femoral.

Cuando la tromboflebitis se ha extendido a las venas de uno de los miembros inferiores, la paciente puede experimentar como primer síntoma, dolor en el miembro afectado, de preferencia en la pantorrilla, en los pies o en la raíz del muslo. Luego aparecen edema e impotencia funcional y la piel palidece y se enfria por espasmo funcional (de ahí el nombre de *flegmasia alba dolens*).

Si están comprometidas las venas superficiales, se las reconoce como un cordón endurecido y doloroso. Las trombosis de las venas profundas se manifiestan por el dolor provocado por la dorsiflexión del pie sobre la pierna extendida y la compresión de los músculos gemelos.

El cuadro clínico de la tromboflebitis se caracteriza por un síndrome febril prolongado de variada intensidad, y cuadros dolorosos más o menos localizados, según el territorio afectado por la localización del trombo (dolor en miembros inferiores, tenesmo vesical o rectal, etcétera.)

El examen ginecológico ofrece muy pocos datos positivos relacionados con la tromboflebitis, aunque ocasionalmente puede ocasionar dolor la compresión del territorio venoso trombosado.

La tromboflebitis representa siempre un serio peligro potencial, el de la embolia pulmonar, que puede producirse en cualquier caso y se manifiesta por dolor torácico, tos y expectoración hemoptoica. En algunas ocasiones el cuadro puede ser mortal.

EXAMENES COMPLEMENTARIOS EN LA EPI*Exámenes de laboratorio general*

La eritrosedimentación (VSG) es la prueba de laboratorio más económica y fácil de realizar. Los va-

lores superiores a los 20 mm en la primera hora ofrecen una sensibilidad del 75 a 80%. Es decir que, con la suma de la clínica y la VSG, cabe esperar un 20 a 25% de falsos negativos, muchos de ellos correspondientes a EPI por *C. trachomatis*. Su elevación no es precoz, pudiendo evidenciarse a veces 7 a 15 días después de la iniciación del cuadro clínico.

La proteína C reactiva (PCR) puede tener gran utilidad, pues se eleva en el 80% de los casos de EPI, pero el ascenso es más precoz que el de la VSG.

La fórmula leucocitaria es útil cuando aparece leucocitosis con valores mayores de 10.000/mm³ y neutrófilia, pero ello sólo sucede en el 50% de los casos. Por tal motivo, un recuento de blancos con valores normales no descarta la EPI.

El CA 125 no se ha incluido en la rutina diagnóstica de la EPI, aunque sus valores elevados han demostrado ser un marcador confiable para EPI aguda.

Exámenes de laboratorio microbiológico

Se debe investigar:

a- Compromiso local:

Endocervix: este estudio microbiológico es limitado, puesto que tanto la presencia como la no recuperación o demostración de un determinado microorganismo no asegura la presencia o ausencia del mismo en el tracto genital superior.

Endometrio: aunque no es absolutamente confiable la obtención de la muestra (posible contaminación con gérmenes de la flora cervicovaginal), la presencia cierta de microorganismos en la cavidad uterina puede indicar el primer escalón de esta infección.

Colecciones purulentas: del fondo de saco de Douglas (punción), de las trompas (laparoscopia o laparotomía).

b- Compromiso sistémico:

Hemocultivos: no es habitual la realización de este examen. Sin embargo en nuestra experiencia obtuvimos un 14% de hemocultivos positivos en pacientes con EPI.

La realización de un urocultivo, podría ser de utilidad en los casos en que se establezcan dudas diagnósticas con infecciones urinarias.

Serología para Chlamydia trachomatis (IgA, IgM)

Tienen un valor relativo para el diagnóstico de la EPI aguda, pero su conocimiento puede tener mucha utilidad en los casos en que deba evaluarse la evolución de las secuelas.

*Diagnóstico por imágenes**1. Radiología*

Como en toda patología aguda abdominopelviana, es conveniente realizar Rx simple de tórax a fin de descartar patología pleural o pulmonar primaria o se-

cundaria al proceso investigado y como parte de los estudios preoperatorios para una eventual cirugía parotómica o laparoscópica.

La radiografía de abdomen (en posición de pie y acostada) podrá mostrar niveles líquidos o "signo de revoque", indicando una peritonitis. Las imágenes gaseosas (neumoperitoneo) alertarán sobre una posible rotura o perforación de viscosa hueca. La normalidad radiológica es también útil como medio de comparación con estudios posteriores, si la evolución no es buena.

2. Ecografía

La ecografía, sobre todo la transvaginal, puede aportar datos de sumo interés, especialmente para el control evolutivo de la EPI.

Las imágenes normales, son valiosas para descartar colecciones supuradas, pero no descartan el diagnóstico de EPI.

Las imágenes positivas para tumor anexial (trompa alargada, voluminosa, de pared muscular gruesa, edematoso y luz distendida) y abscesos uni o multiloculares, pueden ser engañosas. Existen numerosos diagnósticos falsos positivos, sobre todo cuando el proceso es derecho, ya que la imagen de apendicitis es parecida.

El líquido libre en el Douglas tiene mucho valor si se descartaron hemoperitoneo o derrame posovulatorio.

En todos los casos la ecografía es de gran utilidad para el control evolutivo de la enfermedad, ya que por ser un método no invasivo, permite la reiteración diaria para verificar la progresión o regresión de las imágenes halladas.

Laparoscopia

Sus indicaciones han aumentado geométricamente desde el advenimiento de la videolaparoscopia. Permite confirmar o descartar el diagnóstico clínico de EPI, tomar muestras microbiológicas directamente del foco, evaluar la gravedad de la enfermedad, el compromiso de los anexos y estructuras vecinas, y por último hacer un pronóstico sobre las posibilidades de fertilidad futura.

Además de su utilidad diagnóstica, la laparoscopia puede participar de la terapéutica al permitir el drenaje de abscesos o de derrames purulentos en caso de peritonitis, además de la liberación de adherencias.

De todos modos, no debe olvidarse que la laparoscopia es una técnica invasiva que requiere anestesia general, y por lo tanto no está exenta de riesgos. Por ello no es conveniente su práctica sistemática en la EPI, conveniendo limitarla a los casos de diagnóstico dudoso o de fracaso de un correcto tratamiento antibiótico inicial.

Cuando se realiza la laparoscopia, deben examinarse prolíjamente los órganos pelvianos y abdominales, incluyendo el espacio perihepático.

Se tomarán muestras microbiológicas de los lugares sospechosos o patológicos y se terminará con un minucioso examen de las trompas, buscando signos de inflamación (hiperemia y edema de la pared tubaria), exudados, estado de las fimbrias, adherencias y movilidad.

En base a estos elementos, la EPI ha sido graduada de diversas maneras por autores de la jerarquía de Hager, Eschenbach, Westrom, etc., pudiendo agruparse dicha graduación en leve, moderada y grave.

EPI Leve: Trompas gruesas, eritematosas, móviles, con óstium abierto.

EPI Moderada: Trompas menos móviles, adherencias laxas, exudado viscoso en cavidad peritoneal, con o sin adherencias fimbriadas.

EPI Grave: Adherencias gruesas, órganos pelvianos adheridos entre sí y a epiplón, piosápinx o absceso tuboovárico.

Del resultado de estas observaciones laparoscópicas, pueden surgir distintas modalidades de soluciones quirúrgicas y una mayor duración e intensidad de tratamiento antimicrobiano cuanto mayor sea la gradación de la EPI.

DIAGNOSTICO DE EPI

El criterio más importante para diagnosticar precozmente una EPI aguda, es pensar en ella ante un dolor pelviano de comienzo reciente.

Ante la sospecha, el examen ginecológico buscará la presencia de dolor anexial y/o peritoneal, dolor despertado por la movilización del cuello uterino, empastamiento anexial y/o tumor inflamatorio pelviano.

Mediante el examen visual vulvar y cérvico-vaginal se buscarán signos de infección del T.G.I., como secreción mucopurulenta endocervical, flujo vaginal (leucorrea) o exudado uretral.

La presencia de signos generales de infección tales como fiebre, leucocitosis, VSG y/o PCR elevadas o de tests positivos para *Neisseria gonorrhoeae* o *Chlamydia trachomatis*, mejoran la especificidad del diagnóstico clínico inicial.

Son valiosos auxiliares del diagnóstico la ecografía transvaginal (como método no invasivo de detección de masas sólidas o líquidas abdominopelvianas) y la laparoscopia (método invasivo especialmente útil en los casos de diagnóstico dudoso o pruebas terapéuticas fallidas).

Puede ser de gran utilidad aplicar los criterios para el diagnóstico clínico de EPI propuestos por Wesson:

- a) Criterios mayores: dolor abdominal inferior, dolor anexial bilateral y signos de infección del T.G.I. (leucorrea, etcétera).

- b) Criterios menores: fiebre, inflamación anexial objetivable por la palpación, leucocitosis, VSG o PCR elevadas, tests positivos para *Neisseria gonorrhoeae* o *Chlamydia trachomatis*.

De la suma de un criterio mayor y uno menor, se logra una especificidad de un 78%. Con el hallazgo de un criterio mayor y dos menores, la especificidad asciende al 90% y con un mayor y tres menores, al, 96%.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Numerosas enfermedades infecciosas y no infecciosas pueden ser confundidas con EPI. Entre los procesos infecciosos que generan dudas diagnósticas, se cuentan apendicitis, diverticulitis e infecciones urinarias.

Entre los procesos no infecciosos, el embarazo ectópico, la rotura de quistes foliculares o luteínicos, endometriosis, torsión de pedículo de quistes de ovario y miomas uterinos complicados con necrobiosis.

Si los criterios clínicos de diagnóstico son poco rigurosos (sólo un criterio mayor, p.ej., dolor pelviano; o un criterio mayor y uno menor, p.ej., dolor pelviano y fiebre), el diagnóstico erróneo de EPI será elevado (error de 20 a 40%), generando un alto número de laparoscopias innecesarias.

Si los criterios clínicos son rigurosos (un criterio mayor y tres menores, p.ej., dolor pelviano, fiebre, masas anexiales palpables y VSG o PCR elevadas), la certeza diagnóstica será cercana al 100%.

La duda diagnóstica será resuelta en general mediante la laparoscopia, o en su defecto, mediante la laparotomía exploradora.

EPI "SILENTE"

La EPI causada por *Chlamydia trachomatis*, es frecuentemente asintomática u oligosintomática. Puede provocar escaso o nulo dolor pelviano, sucediendo lo mismo con la VSG, la PCR y la fiebre. De este modo, la paciente puede consultar tardíamente en el curso de la llamada "EPI silente", cuando ya existen secuelas irreversibles en trompas o peritoneo. Muchas pacientes con esterilidad debida a obstrucción tubaria e incluso con historia de embarazo ectópico, no tienen antecedentes de EPI y presentan anticuerpos contra *C. trachomatis*.

La importancia de las secuelas justifica el criterio (ya reiterado en este capítulo) de "pensar en EPI" y realizar tratamiento médico precoz, aun con criterios poco rigurosos de diagnóstico (signos de infeccción del TGI y dolor pelviano o anexial bilateral), aun a sabiendas de que la especificidad diagnóstica de la EPI será baja.

Una manera de detectar con frecuencia salpingitis silentes es mediante la práctica de detección precoz de clamidiasis en el ámbito de consultas por planificación familiar, utilizando sistemáticamente el estudio microbiológico y la serología. En estos casos, los tratamientos realmente precoces tienen altas probabilidades de erradicar la enfermedad y evitar las secuelas.

FACTORES DE RIESGO PARA EPI

Se han identificado numerosos factores de riesgo de adquirir una EPI, relacionados fundamentalmente con la conducta sexual, la exposición del TGI a microorganismos patógenos (en especial *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*) y la posibilidad de que cualquier microorganismo ascienda al TGS por maniobras iatrogénicas (dilatación y raspado, introducción de DIU, histerosalpingografías, duchas vaginales, etc.) o por condiciones locales facilitadoras (déficit inmunológico, tabaquismo, antecedente de EPI, grandes ectopias, menstruación, etcétera)

Cuadro 11-3: Factores de riesgo de EPI

- Contagio o contacto con *N. gonorrhoeae* y *Ch. trachomatis*
- Múltiples parejas sexuales
- Pareja masculina con múltiples parejas
- Maniobras instrumentales cérvico-vaginales
- Antecedentes de EPI
- Menstruación
- Factores inmunológicos
- Lesiones cervicales
- Vaginosis bacteriana
- Edad (adolescencia)
- Estado marital (sin pareja estable)
- Antecedentes de ETS
- Antecedentes de ducha vaginal

El conocimiento de los factores de riesgo para contraer EPI es fundamental para prevenirla o, en su defecto, para tratarla precozmente, evitando así sus secuelas.

Para facilitar la comprensión del riesgo de adquirir una EPI, es conveniente considerar:

El riesgo de exposición al agente infeccioso. Aquí cobra jerarquía la conducta sexual riesgosa de la mujer y/o su pareja, que favorecería el contagio de *N. gonorrhoeae* y *Ch. trachomatis*, HIV, u otros microorganismos. La vaginosis bacteriana, siendo una infección endógena, puede también aumentar el riesgo de EPI.

El riesgo de progresión de la infección del TGI al TGS. Las maniobras cérvico-vaginales pueden introducir, gérmenes exógenos o de la flora habitual del TGI al TGS. Así actúan la dilatación y raspado,

la histerometría, la citología endometrial o endocervical, la histerosalpingografía, duchas vaginales, etcétera.

La introducción de un DIU puede favorecer la EPI en el momento de la inserción y durante su permanencia en la cavidad uterina, por ser el cordel una conexión entre la vagina y el útero cuando se dan las condiciones adecuadas.

Los anticonceptivos orales, por el contrario, pese a favorecer la exposición a gérmenes en la vagina por reemplazar al condón como método anticonceptivo, disminuyen el riesgo de EPI por fortalecer la acción del moco como barrera y disminuir la cantidad de sangre menstrual (posible inóculo de la menstruación retrógrada).

La menstruación, y más aún las relaciones sexuales intramenstruales, aumentan el riesgo de introducir microorganismos en la cavidad uterina, por desaparecer durante el período menstrual la barrera de moco endocervical y por la posibilidad de pasaje retrógrado a las trompas o peritoneo de sangre menstrual.

TRATAMIENTO

A. Médico

El propósito del tratamiento médico es curar la enfermedad actual y evitar las secuelas.

Tratamiento ambulatorio

Es condición excluyente la posibilidad de cumplir la medicación, los controles clínicos y de laboratorio, el reposo en el domicilio, la consulta dentro de las 72 horas y la internación inmediata si no hubo mejoría dentro de ese lapso.

Tratamiento hospitalario

Si no pueden cumplirse las condiciones expresadas anteriormente, la paciente con diagnóstico clínico de EPI debe ser hospitalizada.

La internación asegura el tratamiento parenteral correcto, la realización de los exámenes complementarios, el cumplimiento de los controles diarios y el reposo.

Tratamiento antimicrobiano

Para el tratamiento antimicrobiano de la EPI debemos recordar el origen polimicrobiano de la infección y la posible presencia de *C. trachomatis* en más de la mitad de los casos.

Hasta la fecha los esquemas utilizados son variablos y no existe un esquema ideal que cubra todo el espectro antibacteriano.

En la mayoría de los casos debe utilizarse una asociación de antimicrobianos, útil para infecciones polimicrobianas por gérmenes aerobios y anaerobios, Gram positivos y Gram negativos, complementada

por un tratamiento eficaz contra la eventual infección por *C. trachomatis*.

Tratamiento sugerido en pacientes ambulatorias

- Ofloxacina 400 mg o Ciprofloxacina 500 mg, oral, cada 12 horas, durante 10 días + Metronidazol 500 mg, oral, cada 12 horas, durante 10 días.
- Aminopenicilina (ampicilina o amoxicilina) + Inhibidor de β lactamasa (ácido clavulánico o sulbactam), oral, durante 5 a 7 días + Doxiciclina 100 mg, oral, cada 12 horas, durante 10 a 14 días.
- Cefalosporina de 3^a generación, parenteral, monodosis + antianaerobio + Doxiciclina 100 mg, oral, cada 12 horas, durante 10 a 14 días.

Tratamiento sugerido en pacientes hospitalizadas

- Ofloxacina 400 mg o Ciprofloxacina 200 mg, intravenosa, cada 12 horas. Metronidazol 500 mg, intravenoso, cada 8 horas durante 48 horas, luego continuar por vía oral hasta diez días.
- Aminopenicilina (ampicilina o amoxicilina) + Inhibidor de β lactamasa (ácido clavulánico o sulbactam) intravenosa, cada 6 horas durante 48 a 72 horas, seguido por vía oral durante 5 días, + Doxiciclina 100 mg cada 12 horas, oral, durante 10 a 14 días.
- Cefalosporina de 3^a generación, durante 48 a 72 horas + antianaerobio* (metronidazol u ornidazol) intravenoso + Doxiciclina 100 mg cada 12 horas, oral, durante 10 a 14 días.

Se incluye en todos los esquemas terapéuticos la doxiciclina para el tratamiento de la posible infección por *C. trachomatis* del tracto genital superior, por estar ampliamente demostrada su eficacia en dicha localización. No obstante, en casos de intolerancia digestiva puede recurrirse a los macrólidos (roxitromicina) o a las quinolonas fluoradas (ofloxacina).

La azitromicina, de cómoda administración y alta eficacia en las infecciones por *C. trachomatis* del tracto genital inferior, no ha sido suficientemente probada en las infecciones altas, pero posiblemente en poco tiempo pueda ser incluida en los esquemas terapéuticos.

Manejo de la pareja sexual

De ser posible, la pareja debe ser examinada si tuvo contacto sexual dentro de los 60 días previos a la aparición del cuadro infeccioso.

La evaluación y tratamiento de la pareja es importante, debido a que puede ser el origen de una posible reinfección.

Se deberá pesquisar *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* por hisopado uretral.

De no ser factible el estudio microbiológico, sugerimos el tratamiento empírico de la pareja con Azitromicina 1 gramo, en monodosis.

B. Quirúrgico

Cuando el tratamiento médico adecuado no ha tenido éxito y se presume la presencia de un absceso pélvano o cuando la paciente se presenta originariamente con signos de absceso pélvico (piosálpinx, pio-ovario, absceso tuboovárico, absceso del Douglas, absceso parametrial, absceso entre asas), o de peritonitis difusa, es necesario recurrir a la cirugía para su extirpación o drenaje.

El absceso del fondo de saco de Douglas debe ser drenado mediante punción del Douglas y colpotomía posterior. Esta intervención es sencilla y, si el drenaje es satisfactorio, provee una rápida mejoría del cuadro séptico de la paciente. En muchas ocasiones, implica la cura definitiva del proceso, y en otras (abscesos bilaterales o abscesos múltiples), la mejoría es parcial y transitaria, debiendo completarse el tratamiento por vía laparotómica o laparoscópica.

Ya nos hemos referido a la utilidad diagnóstica de la videolaparoscopia.

La cirugía laparoscópica con fines terapéuticos puede realizarse aprovechando la indicación diagnóstica o como técnica de elección para el drenaje de abscesos pélvicos y resección de adherencias, si los recursos tecnológicos y el entrenamiento de los cirujanos lo permiten.

Los abscesos tubarios, ováricos o tuboováricos uni o bilaterales, requieren para su solución el abordaje abdominal.

La habitual juventud de las pacientes y el deseo de preservar la fertilidad inducen a tratar de ser conservadores del tracto genital superior. Salvo en casos excepcionales, el útero puede ser conservado sin mayores inconvenientes, pero la trompa y/o el ovario, convertidos en "bolsas de pus", deben ser extirpados y sólo ante la imposibilidad técnica de realizar la salpingectomía o anexectomía completas se procederá simplemente al drenaje mediante apertura, lavados con abundante solución salina y colocación de tubos de drenaje que se exteriorizan por contraabertura.

Siempre debe explorarse el abdomen en su totalidad, ya que no es excepcional la presencia de otros abscesos entre asas o subfrénicos que, de existir, también deben ser drenados.

La operación concluye con un minucioso lavado de la cavidad abdominopélviana, con abundante cantidad de solución salina y posterior cierre prolíjo de la pared para evitar hematomas e infecciones de la misma.

Cabe acotar que el absceso central del ovario es una grave complicación de la EPI, generalmente asociada al DIU, que favorece la disseminación de los microorganismos por vía linfática. En este caso, siempre debe efectuarse la ooforectomía, además de la previa extracción del DIU.

Una complicación gravísima de la EPI, que entraña un grave riesgo de mortalidad, es la tromboflebitis pélviana séptica. Se sospechará cuando una paciente (que con frecuencia tiene antecedentes de abscesos tuboováricos) presenta un típico cuadro de escalofríos, fiebre errática y en picos, taquicardia persistente, poco o ningún dolor abdominal, aspecto llamativamente bueno para la gravedad del cuadro, bacteriemia y signos de embolia séptica por lo general pulmonar.

Estas pacientes por lo general no responden a correctos esquemas de antibióticoterapia. La heparinización produce efectos espectaculares y rápida mejoría de todo el cuadro. Se constituye así en el tratamiento de elección.

En los pocos casos en que no hay respuesta a la heparinización, se debe efectuar la ligadura de la vena cava inferior y de ambas venas ováricas, por encima del nivel del trombo.

CRITERIOS DE CURACION DE LA EPI

Pueden ser clínicos, biológicos y/o laparoscópicos.

- a. Los criterios clínicos (desaparición de la fiebre, de los dolores espontáneos y provocados, de las masas o empastamientos pélvicos, etc.) son necesarios pero no descartan la presencia de una infección silente después de curarse la EPI aguda.
- b. Los criterios biológicos son la normalización del recuento y fórmula leucocitaria, de la VSG y/o PCR y del Ca 125 si había sido evaluado. En caso de tener acceso a la serología, es conveniente recordar que la disminución de las IgA y la desaparición de las IgM indican cura de la enfermedad por *Chlamydia trachomatis*, pero la persistencia de las inmunoglobulinas hace presumir presencia de enfermedad y mayor riesgo de secuelas obstructivas y adrenenciales en las trompas.
- c. Criterios laparoscópicos. La laparoscopia de control, puede realizarse 3 meses después de la cura clínica aparente, en mujeres con deseos de fertilidad y EPI grave, especialmente con presencia de *Chlamydia trachomatis*. Consiste en la observación y descarte de secuelas (obstrucciones, adherencias), y la negatividad de tomas de muestras microbiológicas e histológicas.

El embarazo ortotópico con buena evolución debe considerarse también como criterio de curación.

SECUELAS DE LA EPI

Son frecuentes por depender de una suma de factores que las propician: la gravedad original de la EPI, los tratamientos incompletos en los casos no graves (habitualmente ambulatorios) y la dificultad

para cumplir con rigor los criterios de curación, especialmente en las infecciones silentes por *Chlamydia trachomatis*.

Además de los padecimientos personales, familiares y sociales, las secuelas de la EPI tienen un alto costo económico. En los EE.UU. se estableció en 1990 un costo total de 4 billones de dólares anuales, de los que la mitad corresponden a las secuelas.

Las secuelas más importantes son:

- a. Esterilidad: se observa en el 15 al 20% de las pacientes que han sufrido un episodio de EPI, y hasta en un 40% de las pacientes que tienen recidivas de EPI.
- b. Embarazo ectópico: el riesgo de padecerlo es 4 a 10 veces mayor que en la población general, sobre todo si hubo confirmación de *Chlamydia trachomatis* en la etiología de la EPI.
- c. Dolor crónico abdominopelviano, con o sin dispareunia. Es directamente proporcional a la presencia de adherencias.
- d. Predisposición a recurrencias. Despues de un primer episodio, hay un 25% de posibilidades de padecer otro. Ello se debe a la alteración de la arquitectura de la pared tubaria y la consecuente alteración de los mecanismos de defensa.

Mortalidad. Es rara, pero puede existir en casos de peritonitis difusa consecutiva a rotura de abscesos

tuboováricos y en embolias sépticas consecutivas a tromboflebitis pelvianas sépticas.

PREVENCION DE LA EPI

Las medidas de prevención pretenden, por un lado, evitar la infección y, por otro, evitar su diseminación y secuelas.

- a. La prevención primaria intenta evitar la infección mediante una tarea fundamentalmente educativa. La educación debe propender a modificar los hábitos sexuales riesgosos, impulsando un retraso de la edad de comienzo de las relaciones sexuales, disminución del número de parejas, elección de parejas con bajo riesgo de ETS y utilización de métodos anti-conceptivos de barrera, especialmente el preservativo.
- b. La prevención secundaria pretende realizar el diagnóstico y tratamiento precoz de la infección, a fin de evitar no sólo las secuelas, sino también la propagación. Implica una tarea educativa para la población, que debe ser alertada sobre el creciente peligro de las infecciones del TGI, estimulando la consulta ante los primeros síntomas de anormalidad. La tarea educativa también comprende a los médicos, que deben habituarse a "pensar en EPI", lo que llevará al diagnóstico y tratamiento precoz y a disminuir la morbilidad debida a EPI "silente".

12 Prurito vulvar

Sensación es el efecto o la impresión que las cosas producen en la conciencia por medio de los sentidos, o sea que es un fenómeno subjetivo y, por lo tanto, difícil de definir. Respecto del prurito, se han propuesto diversas definiciones que tienen el defecto de compararlo con otras molestias; por tal motivo sigue aún viviente la que lo considera simplemente como una *sensación desagradable que incita al rascado*. Esta definición tiene además la ventaja de discernir sobre otras sensaciones equívocas, pues señala su carácter esencial: lo que no incita al rascado no es prurito.

El prurito vulvar es sólo un síntoma, que puede ser más o menos intenso, pero que nunca es continuo, sino que se presenta en forma de acceso paroxístico, de crisis. Su intensidad varía dentro de una amplia escala, desde un simple y fugaz escozor, hasta el de carácter desesperante que inhabilita a la mujer para el trabajo cotidiano y perturba su sueño. Desde este punto de vista se lo clasifica en: prurito de primer grado o leve, cuando es soportable; de segundo grado o de mediana intensidad, si el rascado es ineludible, y de tercer grado, en caso de que sea atormentador, circunstancia que lleva a veces a la enferma al borde de la desesperación y recurre para su alivio no sólo a las uñas sino a diversos objetos (cepillos, peines, etc.), que al fin de cuentas exacerbán el prurito.

Si tomamos en consideración su etiología cabe distinguir dos tipos de prurito: a) primitivo, esencial o idiopático, en el que la causa no es detectada a pesar de lo minucioso de los estudios efectuados, y que se observa en el 10% aproximadamente de los casos; b) secundario o sintomático, de origen conocido y que representa el grupo ampliamente mayoritario.

ETIOLOGIA

El prurito vulvar forma parte de la sintomatología de numerosas afecciones, así como también son muchos los factores capaces de producirlo. Las causas generadoras de la sensación pruriginosa, según sus características, pueden ser agrupadas en:

A) Causas locales. Tienen asiento en los tegumentos vulvares o de los órganos vecinos. Sólo enumeraremos las lesiones, pues serán descritas en los respectivos capítulos.

1) Vulvares

a) Dermatosis

Distrofias
Liquen escleroso
Carcinoma
Liquen ruber plano
Intertrigo, folliculitis (inflamaciones difusas o dispersas)
Ecema
Psoriasis invertida
Herpes genital

b) Falta de higiene

Factores irritantes del esmegma o de secreciones patológicas
Ptiriasis (*Phthirus inguinialis*)

2) Vaginales

Flujo
Tricomoniasis, candidiasis, gonococia, colpitis senil

3) Urinarias

Uretritis
Incontinencia urinaria

4) Anorrectales

Fisuras, proctitis
Hemorroides
Oxiuriasis, giardiasis, etc.

B) Enfermedades metabólicas. Disendocrinias

Diabetes
Hipertiroidismo
Insuficiencia ovárica (climaterio, castración, amenorreas)

C) Factores tóxicos

a) Externos: Por hipersensibilidad a sustancias químicas, como a algunos jabones (álcalis), polvos (ácido bórico, salicílico, etc.), antisépticos (resorcina, permanganato de potasio, sales mercuriales,

- etc.). Paños menstruales, papel higiénico. Jaleas anticonceptivas, preservativos. Prendas íntimas de rayón y nailon.
- b) *Alimenticios*: Actúan como alérgenos determinadas proteínas, especias, etc.
- c) *Medicamentos*: Productores de eritemas (antipirina, cafeína, atropina, barbitúricos, bromuros, etc.), laxantes (fenolftaleína, parafina).

D) *Aavitaminosis*. La influencia protectora de las vitaminas A y B₂ sobre la piel y mucosas es bien conocida. La aavitaminosis A (real o relativa por lesión hepática incapaz de trasformar el caroteno en vitamina A) y la aavitaminosis B (déficit de ácido nicotínico, piridoxina, ácido pantoténico) deben ser tomadas en consideración. Es frecuente en estos casos la hipoclorhidria o la aclorhidria gástrica.

E) *Trastornos psíquicos y psicosexuales*. La tensión nerviosa puede ser causa o consecuencia del prurito vulvar; los estados depresivos, las relaciones sexuales no satisfactorias, la masturbación, la cunilinción y las representaciones psíquicas eróticas son factores coadyuvantes.

F) *Enfermedades diversas*. Son productoras de prurito, no por sí mismas, sino posiblemente por la acción de algunos metabolitos tóxicos o por la influencia de la enfermedad sobre el trofismo de la piel y las mucosas, que facilita las infecciones:

- Afecciones hepatobiliarias (ictericias)
- Nefropatías (uricemia, uremia)
- Discrasias sanguíneas (anemia microcítica, leucemia, anemia perniciosa, linfogranulomatosis maligna)

Trastornos intestinales: estreñimiento crónico (alteraciones de la flora intestinal)

Enfermedades del sistema nervioso

PATOGENIA

Debemos tomar en cuenta algunos hechos fundamentales. El prurito sólo se manifiesta en las *zonas cubiertas por piel o mucosas con epitelio de transición*.

No hay estímulos específicos que lo provoquen; al contrario, *son variados los elementos físicos y químicos capaces de ocasionarlo*. Tampoco hay receptores especiales cuya estimulación cause prurito, como existen para el dolor, tacto, calor, etcétera.

Tanto desde el punto de vista clínico como del experimental hay razones para pensar que *el dolor y el prurito son sensaciones asociadas* que tienen mucho de común. En los casos de disociación sensorial, como en la lepra o la siringomielia, el prurito no puede ser provocado en las zonas analgésicas, mientras que lo contrario ocurre en las zonas dolorosas, pero insensibles al tacto del tabétiko.

Si con anestésicos locales producimos la insensibilidad de la piel, se comprueba que la respuesta al dolor y al prurito van desapareciendo casi coinci-

damente (no ocurre así en lo que respecta a la sensibilidad táctil), y al pasar el efecto reaparecen en la misma forma; en estas condiciones, a medida que se va induciendo la hipoalgesia, un estímulo que normalmente genera dolor sólo causa prurito.

Alrededor de una zona cutánea traumatisada dolorosa se establece otra hipersensible (*hiperalgésica*), donde estímulos menores ocasionan prurito a veces intenso. Un hecho semejante ocurre en la periferia de una lesión que produce picor intenso; allí se establece una zona donde a su vez un estímulo mínimo provoca también prurito, denominada por tal motivo *piel pruriginosa*.

Recordaremos que desde los trabajos de Head y colaboradores, publicados a comienzos de este siglo, se considera que en las fibras sensoriales cutáneas existen dos sistemas, uno *protopático*, el más antiguo desde el punto de vista filogenético, trasmisor de sensaciones difusas, poco precisas, y otro *epicrítico*, de adquisición posterior, más delicado, capaz de finas diferenciaciones y de inhibir en parte al protopático. De tal manera, la sensibilidad cutánea tendría dos componentes, en proporción diversa según su tipo. Por ejemplo: una picadura produce una doble sensación, la primera en forma de dolor agudo, puntiforme (epicrítico), que se localiza con precisión y dura un instante, seguido luego por otro, obtuso, con tendencia a irradiarse (protopático). La transmisión del dolor se haría por dos clases de fibras nerviosas: el dolor agudo, epicrítico, por fibras largas, y el dolor difuso o protopático por fibras cortas de Erlanger.

De la misma manera, lesiones cutáneas, como la urticaria, pruriginan durante el tiempo de su producción, pero después, durante un lapso variable, a veces de días, *persiste una zona de alta sensibilidad* en la cual cualquier estímulo desencadena el prurito.

En las lesiones eruptivas de la piel el dolor inicial, punzante, es epicrítico, pero al atenuarse queda el prurito puro, y cuando éste desaparece, le sucede la piel pruriginosa.

Si bien el dolor y el prurito son sensaciones distintas que provocan a su vez reacciones también diferentes, es posible que el dolor no sea una sensación simple sino compleja que involucra el prurito. El prurito espontáneo sería la suma de impulsos epicríticos y protopáticos, y la piel pruriginosa sólo respondería a impulsos protopáticos.

Los estímulos pruriginosos de cualquier naturaleza provocan dos fenómenos: primero una lesión inflamatoria proveniente de la agresión celular y luego el prurito como consecuencia del estímulo de las fibras nerviosas. La lesión anatómica es la causante de un dolor de naturaleza epicrítica; a su alrededor, en la zona hiperalgésica, se produce prurito, que a su vez persiste durante un tiempo indeterminado gracias a la sucesión de estímulos, a veces insignificantes.

Si por la acción del rascado se suman *nuevas lesiones*, éstas desarrollan *otras tantas zonas hiperalgésicas* que mantienen al prurito en forma pertinaz, o sea que así como el rascado determina un *alivio estímero* por la influencia frenadora que las sensaciones epicríticas ejercen sobre las protopáticas, también *crea nuevas zonas hiperalgésicas* que desarrollan *un estado de piel pruriginosa*, con lo cual se establece un círculo vicioso: rascado, hiperalgésia, piel pruriginosa, rascado con impetu progresivo.

En la vulva, una vez establecido el estado de piel pruriginosa, el roce de la ropa, el calor de la cama, las excitaciones psíquicas, la ingestión de bebidas alcohólicas, etc., desencadenan el prurito.

La profusa irrigación o inervación vulvar, a las que se suma la acción vascular cíclica de los estrógenos, hacen que este órgano sea más propenso al padecimiento.

Una sensación particular, confundida en un tiempo, pero que es una forma atenuada de prurito y se acompaña también del deseo de rascarse, es el *cosquilleo*; con cierta frecuencia el prurito comienza como una sensación de cosquilleo para luego hacerse franco. La secuencia de la sensibilidad protopática sería cosquilleo, prurito, dolor (fig. 12-1).

DIAGNOSTICO

El prurito vulvar es un síntoma subjetivo producido por una noxa que es indispensable conocer. Se deben tomar en cuenta: 1º, la edad de la paciente; 2º, la localización de la zona pruriginosa; 3º, la duración, intensidad y momento de las exacerbaciones.

1º Durante la juventud y la época de madurez sexual los factores preponderantes son los vinculados con la actividad sexual, y en la posmenopausia, los procesos tróficos y el carcinoma.

2º Es muy importante que la paciente precise las zonas más pruriginosas.

a) El prurito localizado en los labios mayores y menores (excluido el clítoris) y propagado hacia la región anal (fig. 12-2), hace pensar en un *flujo vaginal* que al escurrirse se extiende con más facilidad en esa zona.

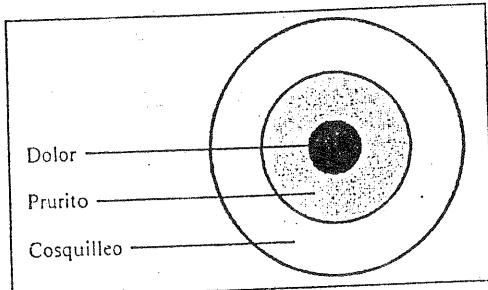


Fig. 12-1. Gradiente de la sensibilidad protopática.

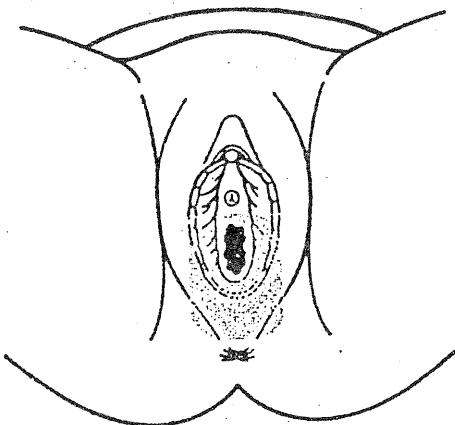


Fig. 12-2. Prurito por flujo vaginal.

b) Si, por el contrario, el prurito se manifiesta en el clítoris, parte anterior de los labios mayores y menores y se extiende hacia el monte de Venus (fig. 12-3), se trata por lo general de *lesiones dermatológicas primarias* (liquen, eccema, etc.). A veces en éstas el prurito queda localizado (fig. 12-4).

c) Cuando la sintomatología radica de preferencia en la región anal y de allí se extiende a las vecindades, especialmente a la vulva (fig. 12-5), casi siempre tiene origen en lesiones *anorrectales* o *parasitarias*.

d) En caso de que una lesión localizada en determinada región de la vulva genere a su alrededor una zona hiperestésica, el prurito se podrá propagar a una

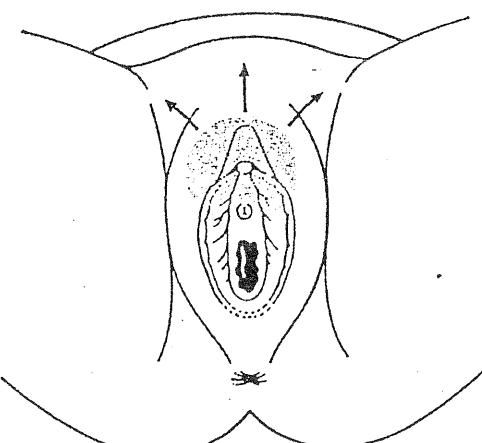


Fig. 12-3. Prurito por lesiones dermatológicas vulvares.

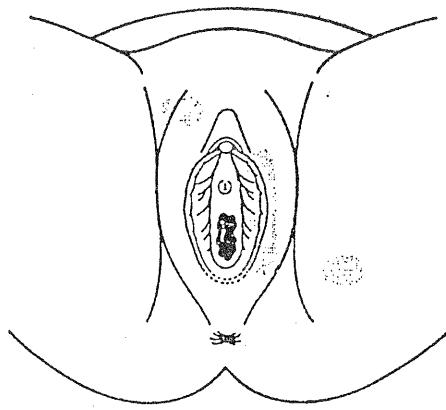


Fig. 12-4. Prurito localizado. Dermatosis.

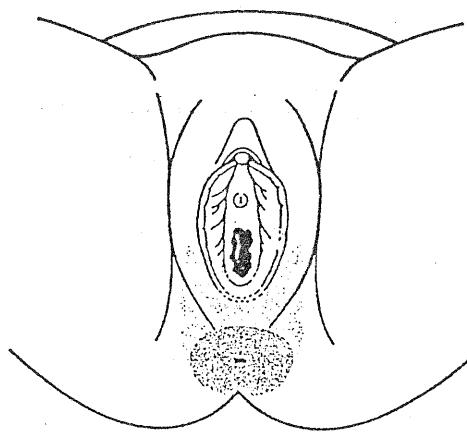


Fig. 12-5. Prurito originado en procesos anorrectales y parasitarios.

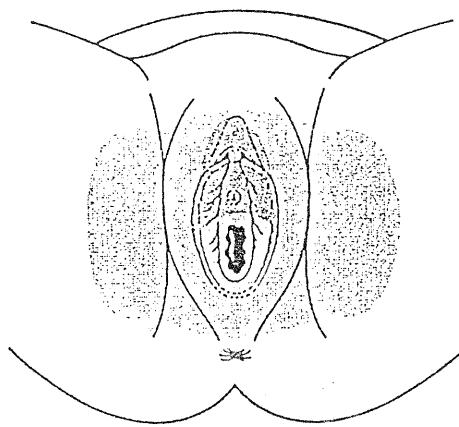


Fig. 12-6. Lesiones dermatológicas y piel pruriginosa.

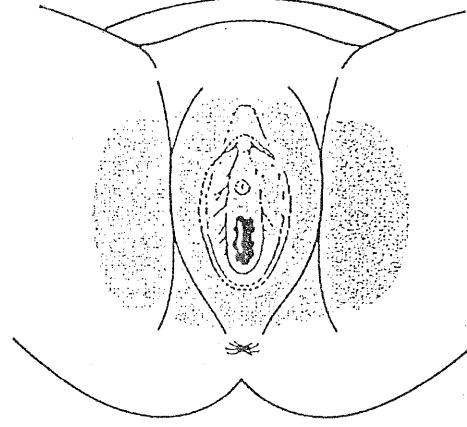


Fig. 12-7. Prurito psicógeno.

de las mitades de la vulva sin invadir el lado opuesto. En cambio, si la lesión es suficientemente amplia, el picor se hará presente en toda la vulva y aun en las vecindades (fig. 12-6).

3º) El prurito *sin localización precisa*, que según los momentos se manifiesta en un punto u otro de la vulva y en el que el examen no descubre lesiones dermatológicas, salvo las eventuales excoriaciones consecutivas al rascado, posiblemente sea de *carácter psicógeno* (fig. 12-7).

Es importante tomar en cuenta, aparte de la *intensidad* del síntoma, que en gran parte depende de la constitución psíquica de la enferma, su *duración* y el *momento de las exacerbaciones*. En las dermatitis habitualmente el prurito es con altibajos, permanente, no así el ocasionado por el flujo, que suele tener remisiones. En cuanto a su intensidad es

común que aumente durante la noche, lo cual se explica por el estado de piel "pruriginosa" que responde a los menores estímulos y a que *la atención no está distraída* por las contingencias de los quehaceres cotidianos. El flujo por lo general intensifica las molestias durante el día, puesto que las secreciones se exteriorizan con facilidad estando la paciente de pie. La exacerbación premenstrual es común en la candidiasis, y la posmenstrual en la tricomoniasis.

La norma ante una enferma que consulta por prurito vulvar, después de recabar los datos pertinentes, es en primer lugar investigar la presencia de *algún factor local*, la existencia o no de una afección cutánea, y en caso afirmativo, determinar si se trata de una lesión primaria o es consecuencia del rascado (erosiones infectadas). La menor duda acerca de una lesión dermatológica debe ser aclarada mediante la biopsia.

Cuando hay flujo es de fundamental importancia averiguar su etiología. Se investigará la *gonococia*, especialmente en sus reductos (glandulas de Bartholin, Skenne, etc.). La *tricomoniasis* y las *micosis*, tan frecuentes, son fáciles de reconocer, así como la *colpitis senil*.

Cuando la sintoniatología orienta hacia una causa proctológica, además del detenido examen de la zona se practicará el estudio *parasitológico de las heces*.

Si la piel no presenta lesiones y el análisis de las secreciones vulvovaginales no aporta datos de interés, se explorarán las funciones endocrinas. Con cierta frecuencia el prurito vulvar es el síntoma cuya investigación etiológica demuestra la existencia de *diabetes* o un estado *prediabético* (curva de tolerancia de la glucosa). La *insuficiencia de la función ovárica* condiciona un *bajo trófismo vaginal y vulvar*, lo cual favorece las infecciones. También, según los antecedentes de la paciente, se efectuarán *pruebas sobre la función hepática, renal o hematopoyética*.

Se debe tener en cuenta la presencia de lesiones atribuibles a *avitaminosis* en otras partes del cuerpo o si existe un estado de *hipersensibilidad alérgica*.

La influencia que ejerce el sistema nervioso sobre la percepción del prurito es innegable, como lo prueban aquellas personas que reaccionan rascándose al ver ciertos insectos, o a causa de emociones, disgustos y representaciones eróticas o de otro tipo.

Las *prácticas sexuales anómalas* pueden ser una causa, a menudo olvidada; con suma prudencia se harán las preguntas pertinentes.

No siempre se logra descubrir el origen del prurito vulvar; en el 10-15% de los casos la etiología permanece oculta, motivo por el cual se lo denomina *esencial, primitivo o idiopático*; es un prurito *sine materia*, rebelde a cualquier tratamiento y por lo común de carácter intenso.

TRATAMIENTO

Para suprimir el molesto síntoma pruriginoso es necesario conocer la etiología de la lesión. En un alto porcentaje (70-80%) de los casos la causa es el flujo. Una vez descubierto el agente determinante, el proceso cura rápidamente, pero se deben tomar todas las precauciones para evitar las frecuentes recidivas.

Sin embargo, en circunstancias afortunadamente poco comunes, la curación es muy difícil, a pesar del diagnóstico correcto del tipo de lesión, puesto que se carece de la medicación apropiada, y más aún cuando el factor causal escapa a nuestro conocimiento, a despecho de una búsqueda porfiada.

De ahí la innumerable cantidad de medicaciones aconsejadas y el reiterado fracaso de éstas.

Recordemos que a la lesión pruriginosa inicial se agrega la persistente hiperestesia perifocal, a la cual se suman los traumatismos e infecciones, secuelas del rascado. Por tales motivos el tratamiento debe llevarse a cabo siguiendo un plan que consiste en:

a) Aplicar la terapéutica apropiada una vez conocido el factor etiológico.

b) Romper el círculo vicioso mantenido por el estado de piel pruriginosa deprimiendo la hiperestesia cutánea.

c) Sedar la hipersensibilidad nerviosa que acompaña al prurito de cualquier naturaleza, ya sea provocada por la persistencia e intensidad del síntoma o, por el contrario, a veces generadora del trastorno.

En la mayoría de los casos es posible descubrir la causa del prurito y por lo tanto efectuar el tratamiento etiológico, pero no siempre lo acompañará el éxito puesto, que hay lesiones cutáneas que a pesar de ser correctamente diagnosticadas son rebeldes a los medicamentos en uso.

Coincidientemente con el tratamiento etiológico, se tomarán medidas higiénico-dietéticas, se *suprimirán todas las aplicaciones locales que la paciente haya empleado hasta entonces* para su higiene o para mitigar el prurito (jabones de tocador, lociones, talcos, irrigaciones con antisépticos, etc.), se evitarán las *prendas íntimas de material sintético* (nailon, rayón, etc.) y se suprimirán los excitantes como el alcohol, especias, café.

El lavado de la región vulvar se debe hacer con *jabones ácidos* (Nosoap, Jabonacid, etc.), en forma adecuada aunque no frecuente.

No debe omitirse la *medicación sedante*, de manera particular en los casos de duración prolongada y de dudosa etiología; se emplearán psicofármacos, ansiolíticos (meprobamatos, clorazepatos, benzodiazepinas o derivados, etc.) o hipnóticos.

El prurito de etiología parasitaria es el más frecuente. Como ya hemos referido en el capítulo correspondiente, en caso de tricomoniasis se administrará *metronidazol* (Flagyl) o similares, *tinidazol* (Farsigyn), *ornidazol* (Tiberal), etc., por vías vaginal y bucal, esto último no sólo a la mujer, sino también al cónyuge. La candidiasis se observa con menos frecuencia, pero suele asociarse a las tricomonas y a diversos gérmenes; con *nistatina* (Micotstatin) o *clotrimazol* (Empecid) se obtienen buenos resultados, y también con embrocaciones vulvovaginales de *violeta de genciana* en solución acuosa al 1% (poco empleada en la actualidad).

Los factores alérgicos intervienen en numerosos casos de prurito; por tal motivo son útiles las aplicaciones locales de cremas o pomadas que llevan incorporados *antihistamínicos sintéticos y corticosteroides* (Locorten, Kenacort A, Kenantist, Celestoderm V con gentamicina, Temetex, etcétera).

Los medicamentos citados, con frecuencia asociados, integran las fórmulas de diversos preparados farmacéuticos para uso local y oral (Nalox, Bexon, Linfol, Decadron con nistatina, etc.). Los *nitrofuranos* (Tricofurona) también son efectivos.

Cuando el prurito de origen anorrectal es parasitario, generalmente por *oxyuriasis*, se obtienen buenos

resultados con el pamoato de pirvinio (Tru) o de pirantel (Combantrin), azul de metileno, etc. El tratamiento quirúrgico está indicado en caso de hemorroides o fisuras.

Las lesiones tróficas vulvovaginales dependientes de una insuficiencia hormonal ovárica mejoran con la *medicación estrogénica*, la vía percutánea (crema de Premarin) facilita la alta concentración local de hormona con escasa difusión interna. El estrógeno más adecuado para la administración por vía bucal es el *estriol* (Orgestriol), que ejerce particularmente su acción en la vagina y la vulva, con lo cual se evitan posibles hemorragias en los casos que requieren estrogenoterapia prolongada. La asociación estrógeno-andrógeno proporciona también buenos resultados. De igual manera se benefician con la estrogenoterapia las colpitíes de la mujer posmenopáusica o las consecutivas a intervenciones por vía vaginal (operación del prolapsio, electrocoagulación) o abdominal (histerectomía total).

Las afecciones dermatológicas localizadas en la vulva deben ser sometidas a tratamientos similares a los empleados cuando tales lesiones se desarrollan en otras partes del cuerpo; en estos casos la colaboración del dermatólogo es aconsejable.

El prurito vulvar ocasionado por una vulvitis de origen diabético se mitiga rápidamente al *corregir la hiperglucemia* (régimen, hipoglucemiantes, insulina) y con tópicos de solución de violeta de genciana al 1% (el terreno diabético favorece el desarrollo micótico). En las folliculitis y furunculosis se aplicarán pomadas con *antibióticos* después del lavado de la zona con un antiséptico o agua de Alibus al tercio.

En el intertrigo es útil el alcohol yodado al 1-5%, Lugol, violeta de genciana al 1% en forma tópica, o preferentemente pomadas con sustancias *antimicóticas* (Gyno Daktarin, Griseoocrein, Empecid, etc.).

En mujeres ancianas o sometidas a regímenes dietéticos muy restrictivos, o que padecen afecciones del aparato digestivo, sin lesiones locales reconocibles, puede inculparse el prurito vulvar a deficiencias vitamínicas; se prescribirá la *vitamina A* en dosis de 100.000 UI diarias y solución de *ácido clorhídrico*, que con frecuencia se secreta en cantidad escasa (hipoclorhidria); asimismo, la vitamina A puede aplicarse localmente con excipiente adecuado (Bagovit A Plus). En estos casos está indicado además el *complejo vitamínico B*.

El picor ocasionado por insectos (pediculosis, escabiosis) cura al eliminarse los parásitos; para ello, después del lavado minucioso, se aplicarán sobre la región *polvos de DDT* o de *gamexane*, *lociones* o *emulsiones* que los contengan, con *benzoato de benzilo* (Detebencil u otros).

El prurito esencial, afortunadamente cada vez menos frecuente por el mayor conocimiento etiológico del problema, constituye un verdadero rompecabezas. Considerando la intervención probable de fac-

tores neuropsíquicos, se administrarán *psicofármacos* como terapia de base y se ensayarán los *estrógenos* juntamente con *antihistamínicos* y *corticosteroides*, y en determinados casos será conveniente la colaboración del psicoterapeuta.

En el prurito intenso, cuando los tratamientos anteriores fracasan, se ha ensayado la *infiltración anestésica* del tejido celular de la vulva, pero su efecto es momentáneo y por lo tanto de poca utilidad; lo mismo ocurre con la *anestesia troncular y epidural*. Con igual propósito se empleó el *alcohol de 96°* inyectado en el tejido celular de la vulva bajo anestesia general; en cada sesión se hacen varias inyecciones de 0,5-1 ml.

También se ha recurrido a la roentgenoterapia en casos especiales; este método, muy discutido, es un procedimiento desaconsejado, pues además de las recidivas frecuentes expone al peligro de la cancerización.

Finalmente, para aquellas pocas pacientes cuyo prurito vulvar es muy intenso e indomable queda el recurso de la *cirugía*.

Se ha propuesto la neurectomía de los pudendos, la resección del nervio presacro (operación de Cotte) y, de preferencia, la *desnervación subcutánea*, que consiste en el desprendimiento del tegumento vulvar del tejido celular subcutáneo mediante maniobras de división ejecutadas con tijera (abiéndola y cerrándola a medida que se va avanzando) o con el dedo (fig. 12-8, A y B) introducido a través de incisiones hechas en la piel vulvar (*técnica de Horn*:

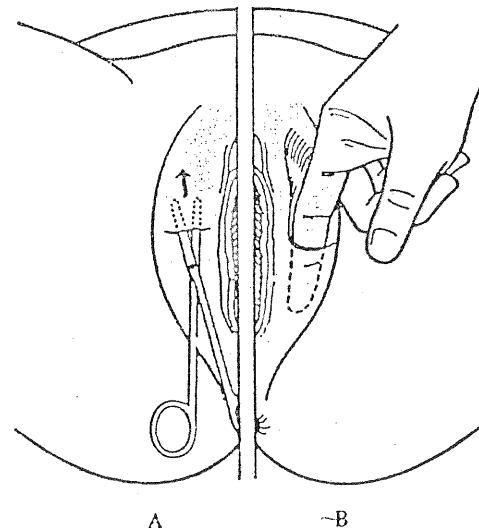


Fig. 12-8. Métodos de desnervación subcutánea.

230

tres incisiones horizontales de 2 cm en cada lado de la vulva y otra sobre el clítoris; *técnica de Mering*: dos incisiones de 10 cm paralelas a los surcos genitocrurales, cerca de los bordes de los labios mayores). La amplia divulsión secciona los filetes nerviosos hasta la vagina, y desde la horquilla, en la vecindad del ano, hasta la sínfisis pubiana.

La *vulvectomía* como tratamiento del prurito esencial no ofrece seguridad, ya que éste recidiva en la mitad de los casos en la cicatriz operatoria.

Ciclo trifásico. Anidación ovular

Se denomina trifásico al ciclo fértil, o sea, al que culmina con la gravidez. Es la continuación de un ciclo bifásico al que se agrega una tercera fase con la instalación del sistema corioplacentario.

Esta modalidad constituye el ciclo perfecto, cuya duración es de 280 días.

Fecundación. Producida la dehiscencia folicular, el óvulo rodeado por las células que constituyen su corona radiada es captado por la trompa y conducido al útero, más por las contracciones peristálticas que por la actividad de los cilios del endosálpinx, como se creía hasta hace un tiempo.

Las células de la corona radiada, en un número calculado entre 3.000 y 4.000, que cubren la zona pelúcida, *tendrían un importante papel en la nutrición ovular*. En su paso por la trompa, el óvulo se va denudando por la actividad enzimática desarrollada por el epitelio salpingiano, lo que facilitaría la penetración espermática.

El epitelio tubario produce una enzima, la fibrinolisoquinasa, mientras que el líquido folicular

generalmente contiene grandes cantidades de antifibrinolisinina y también altas concentraciones de profibrinolisinina; el líquido folicular a su vez puede transformarse en fibrinolítico por la acción enzimática del epitelio tubario.

Si el óvulo no es fecundado en un lapso aproximado de 24 horas, se desintegra. Por otra parte, los espermatozoides, mediante la copulación, son depositados en el lago seminal (fórmix posterior de la vagina) y en el término de poco tiempo (6-7 horas) recorren el trayecto que los conduce al tercio externo de la trompa, lugar donde presumiblemente se operará la conjunción de ambas gametas; su viabilidad es relativamente corta, estimada en alrededor de 3-4 días, pero son pocos los que alcanzan a recorrer la totalidad de la distancia que los separa del extremo tubario; los demás mueren en el camino y son fagocitados.

El acrosoma de los espermatozoides es portador de enzimas que facilitan su penetración ovular; cuando uno de ellos lo hace, provoca a su vez modificaciones en la zona pelúcida que alteran su permeabi-

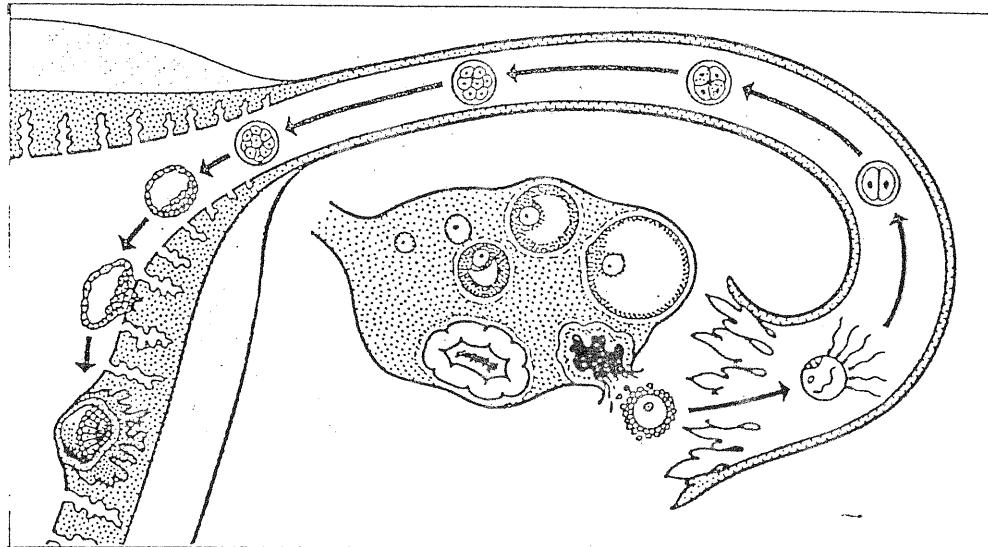


Fig. 13-1. Migración ovular en la trompa y cavidad uterina.

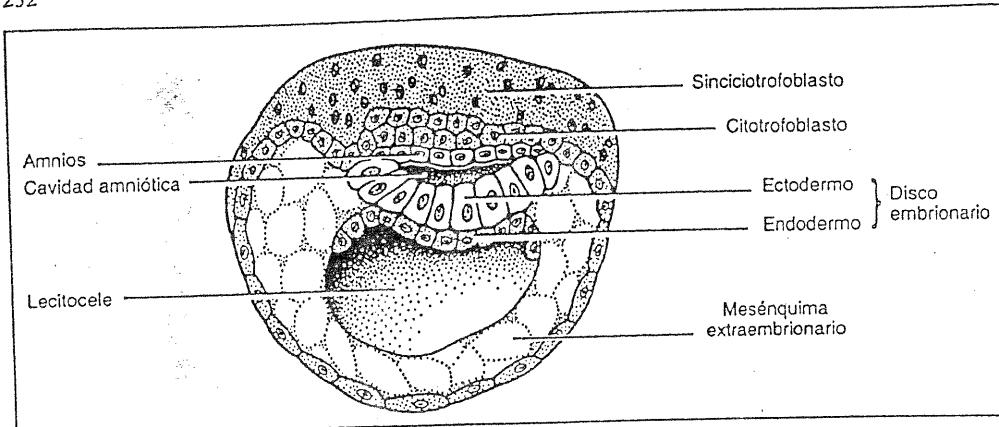


Fig. 13-2. Blastocisto al 8º día.

lidad. Una reacción en la periferia ovular impide la entrada de más de un espermatozoide y determina la reducción de su volumen, creándose el espacio peri-vitelino.

La cabeza del espermatozoide constituye el *pronúcleo masculino* y el núcleo del óvulo el *pronúcleo femenino*; de esta manera se restablece el número diploide que fuera en cada gameta hecho haploide por la reducción cromosómica en la división meiótica.

Migración. A las 30 horas de efectuada la fecundación el huevo hace su primera división formándose 2 blastómeros; a las 40-50 horas su número se duplica y al 4º día son 16 los blastómeros que conforman la mórula como una esfera maciza. Durante 6 días el huevo evoluciona sin que se modifique su volumen dentro de la cavidad de la zona pelúcida, que luego se desintegra. En la trompa permanece los primeros 3 o 4 días, o sea, hasta el final del estado de mórula (fig. 13-1).

A partir del 5º día después de la fecundación por ubicación periférica de los blastómeros, se forma un espacio en el interior del huevo, pasándose así a un nuevo período, *el de vesícula blastodérmica o blastocisto*. En uno de sus polos se formará el *cuerpo embrionario* (*embrioblasto* o *macizo celular interno*), mientras que los elementos restantes se aplanan para formar el *trofoblasto*.

Anidación. Una vez liberado de la zona pelúcida, posiblemente al 6º día de la fecundación, el blastocisto ya está en condiciones de implantarse en la mucosa endometrial, que a su vez se encuentra preparada para la anidación ovular, o sea, en *plena fase secretora* (días 20º-21º).

Al parecer las células trofoblásticas, de manera particular las que se hallan en relación con el macizo celular interno o embrioblasto, tienen la propiedad de ser altamente adherentes, pegajosas.

El blastocisto se pone en contacto con el endometrio en un lugar donde su *vascularización es más superficial* y entre dos glándulas; allí, en la zona donde se halla el embrioblasto, se produce su adherencia y luego el trofoblasto inicia rápidamente su trabajo de corrosión. Se admite que este proceso está regulado por la interacción de enzimas ovulares y del endometrio. La anidación se acompaña a veces de una hemorragia, conocida con el nombre de *síntesis placentaria de Long y Evans*.

A medida que progresó su crecimiento, los elementos celulares más externos del trofoblasto pierden sus contornos celulares y se transforman en un sincicio; así, alrededor del 8º día se pueden diferenciar dos capas (fig. 13-2): una interna, celular, el *citotrofoblasto* o *capa de Langhans*, y la otra externa, constituida por una masa citoplasmática común en cuyo interior se hallan numerosos núcleos, el *sincitiotrofoblasto*. A la primera corresponde la disolución de los tejidos y la apertura de los vasos endometriales, y a la segunda, mantener incoagulable la sangre y las funciones de intercambio.

Al 9º día el blastocisto ha *penetrado totalmente en la mucosa uterina* y el epitelio del endometrio ha cerrado la brecha por donde se introdujo, obturada momentáneamente por un coágulo fibrinoso, de manera que el huevo no tiene comunicación alguna con la cavidad uterina (fig. 13-3). En el interior del sincicio, proliferado activamente en todas direcciones, se forman vacuolas y luego espacios lacunares, futuros espacios intervillus. Avanzando con rapidez, el trofoblasto llega a los capilares sinusoides endometriales, a los que erosiona gracias a su actividad angioclástica, y la sangre materna rezuma en los espacios vecinos al blastocisto; poco después son invadidas las glándulas y un número cada vez mayor de vasos sanguíneos.

Como se ve, el modo de nutrición del huevo varía

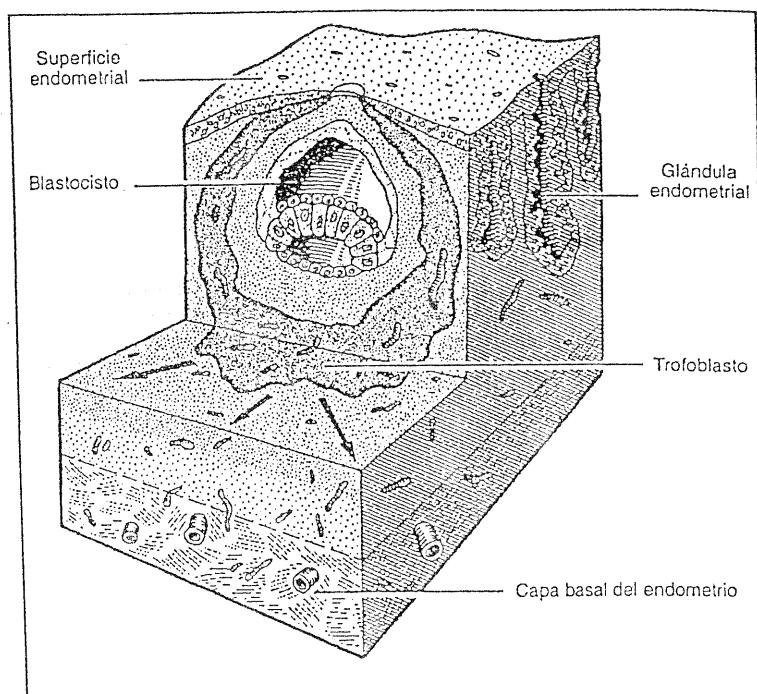


Fig. 13-3. Anidación ovular. Penetración del huevo en el endometrio.

notablemente en el curso de pocos días, desde el momento de la fecundación hasta la anidación, período que dura 7 u 8 días, el huevo se nutre a expensas del líquido en que está sumergido, ya sea el producido por las células secretoras tubarias o por las glándulas endometriales. En la fase inicial del período de implantación, cuando el huevo se ha alojado en la mucosa uterina, en la cámara óvica, su nutrición se hace a costa de los materiales provenientes de la desintegración celular que ha producido en su penetración; de ahí el nombre de *histotrófico* que se da a este período. Más tarde, en la fase final de la implantación, cuando son perforados los vasos maternos, la sangre que rezuma de éstos formará una especie de sistema lacunar que servirá para proveer nuevos elementos nutritivos; se entra así en la etapa *hemotrófica*, que va preparando la futura función placentaria.

Veamos qué ha pasado entretanto en el interior del blastocisto. Al 7º día las células del embrioblasto se ordenan en dos capas, el ectodermo y el endodermo, que constituyen el *disco germinativo*. Entre el citotrofoblasto y el ectodermo del disco germinativo aparecen pequeños espacios que, al confluir, formarán la *cavidad amniótica*, revestida en parte por células ectodérmicas y otros derivados del citotrofoblasto, los *amnioblastos*, que se disponen como un epitelio plano (capítulo 2).

Por otra parte, la cavidad del blastocisto es tapizada por una delgada capa de células mesoteliales, la *membrana de Heuser*, de tal manera que esta cavidad no tiene contacto con el citotrofoblasto y se transforma en el *saco vitelino primitivo*.

De toda la superficie interna del citotrofoblasto proliferan células que constituyen el mesodermo extraembrionario, las cuales revisten completamente al amnios y al saco vitelino; luego aparecen en aquél pequeñas cavidades que al confluir labran una cavidad única, el *celoma extraembrionario*, excepto en una porción de éste que permanece íntegro, quedando así formado el *pedúnculo embrionario*, futuro cordón umbilical.

Hasta este momento el embarazo ha transcurrido ignorado por la mujer gestante, puesto que recién se advertirá la primera falta menstrual.

El embrión, en contraste con el rápido desarrollo trofoblástico, ha crecido pausadamente.

Considerando el ulterior comportamiento del trofoblasto, se puede denominar a este período *prevelloso*.

Por otra parte, el endometrio después de anidado el huevo se transforma en *decidua* (término que significa desprendimiento) o *caduca* (por su breve duración).

Las células deciduales se individualizan a partir del 11º día de implantación, pero se destacan neta-

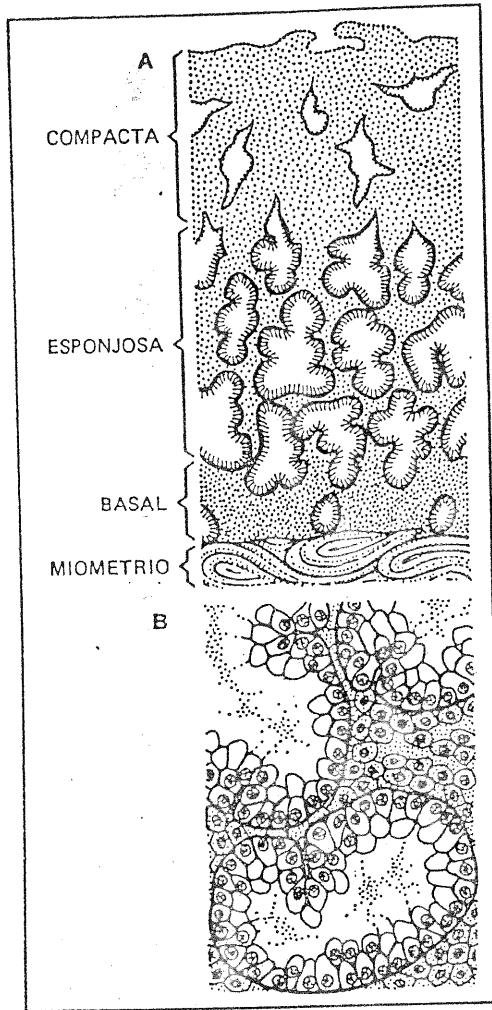


Fig. 13-4. Decidua. A, corte de la mucosa endometrial; B, detalle glandular.

mente en el curso del 2º mes; se distinguen por su tamaño (30 a 100 μ), su aspecto epitelial, su forma poliedrica irregular, su carga de lípidos y glucógeno, etc. La reacción decidual se inicia frente al huevo y luego se extiende a todo el endometrio, en el que cabe distinguir dos capas, una *superficial* o *compacta*, que se desprenderá con la placenta en el momento del parto, y otra *profunda* o *esponjosa* donde se encuentran los fondos de las glándulas endometriales, permanecerá adherida al miometrio después del alumbramiento y restaurará el endometrio (fig. 13-4).

Una vez que el huevo ha penetrado en la mucosa

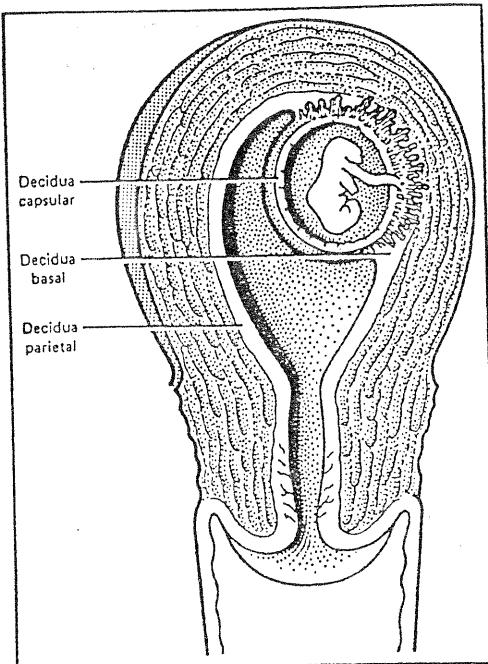


Fig. 13-5. Deciduas capsular, basal y parietal.

uterina y ha proseguido su desarrollo, la porción del endometrio que lo recubre se conoce con el nombre de *decidua capsular* o *refleja*, mientras que la parte subyacente se denomina *decidua basal* o *serotina*; el resto del endometrio que tapiza las paredes uterinas se denomina *decidua parietal* o *vera* (fig 13-5).

Evolución ulterior del trofoblasto. Morfología vellositaria. A partir del día 13º se inicia el período veloso. Las prolongaciones trofoblásticas se desarrollan en toda la periferia (*corion veloso*), pero sólo las que están frente al miometrio progresarán hasta convertirse en definitivas (*corion frondoso*); las restantes sufrirán una atrofia progresiva hasta su desaparición, constituyéndose de esta manera el *corion liso* o *leve*. El corion frondoso y la decidua basal formarán en conjunto la *placenta*.

Introducido el huevo en el endometrio, el trofoblasto, en su progresivo avance, toma un aspecto trabecular, lo que origina las *vellosidades primarias*, muy jóvenes, formadas simplemente por epitelio sin soporte alguno (fig. 13-6, 1). Luego son penetradas por el mesodermo extraembionario, que les proporciona una delicada trama conjuntiva, y se transforman así en *vellosidades secundarias* (fig. 13-6, 2). Estas, al finalizar la 3ª semana, mostrarán finas formaciones vasculares y quedarán estructuradas las *vellosidades terciarias* o *verdaderas* (fig. 13-6, 3). Los vasos de las vellosidades se comunican con las arterias y

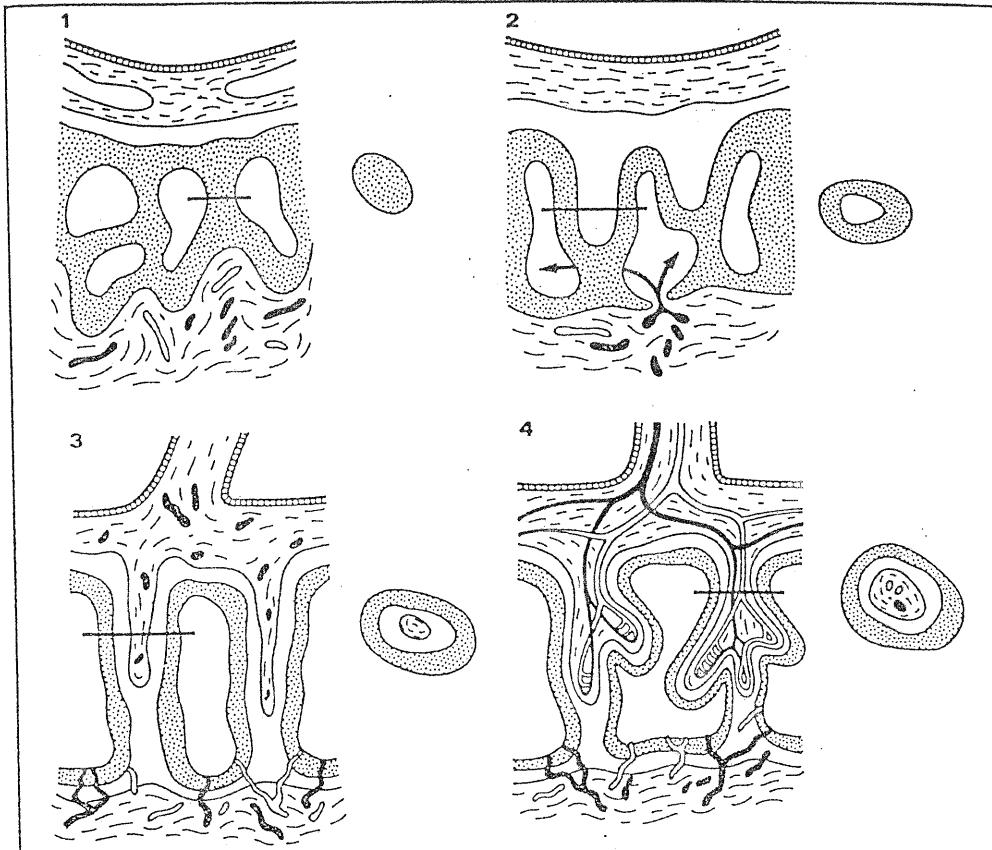


Fig. 13-6. Formación de las vellosidades coriónicas. Estructura de éstas. 1, día 13; 2, día 15; 3, día 18; 4, día 21.

venas alantoideas y en la 4^a semana después de la fecundación el corazón del embrión comienza a latir, estableciéndose la circulación embrionaria (fig. 13-6, 4).

Las vellosidades terciarias presentan su mayor desarrollo frente a la pared uterina. Allí, a medida que progresa el crecimiento, algunas vellosidades establecen una relación íntima con el tejido materno. Tienen en su base un eje mesenquimatoso y en su extremidad distal un acúmulo de células trofoblásticas (columna celular), que se pone en contacto con la mucosa uterina invadida y luego se extiende como un manto sobre la superficie erosionada. Desde los vasos sanguíneos maternos abiertos la sangre penetra en los irregulares espacios intervellosos revestidos de trofoblastos, tanto en la parte ovular como materna.

La columna celular poco a poco desaparece y es reemplazada por el tejido conjuntivo distal, que se une al conjuntivo endometrial, formándose así las

vellosidades fijas (*vellosidad grampón o arpón*) (fig. 13-7). La mayoría de las vellosidades quedan libres, flotantes, en los "lagos" sanguíneos. La penetración trofoblástica está limitada por un mecanismo local defensivo, probablemente inmunológico, que establece una barrera defensiva contra su agresividad, la denominada *capa de Nitabuch*, ubicada entre las vellosidades y la decidua basal. Esta capa, que se tiñe intensamente con la eosina y está compuesta por una sustancia fibrinosa de necrosis por coagulación, forma la base de los espacios intervellosos. Esa pared basal está recubierta, del lado de la cámara hemática, por depósitos fibrinoides que se conocen con el nombre de *estriás de Rohr*.

Si efectuamos un corte trasversal en una vellosidad de un embarazo de 21 días a 3 meses veremos que está constituida por un estroma conjuntivo laxo, compuesto de células fusiformes y estrelladas con una sustancia mucoide intermedia, recorrida por elementos vasculares; diseminadas en el estroma se

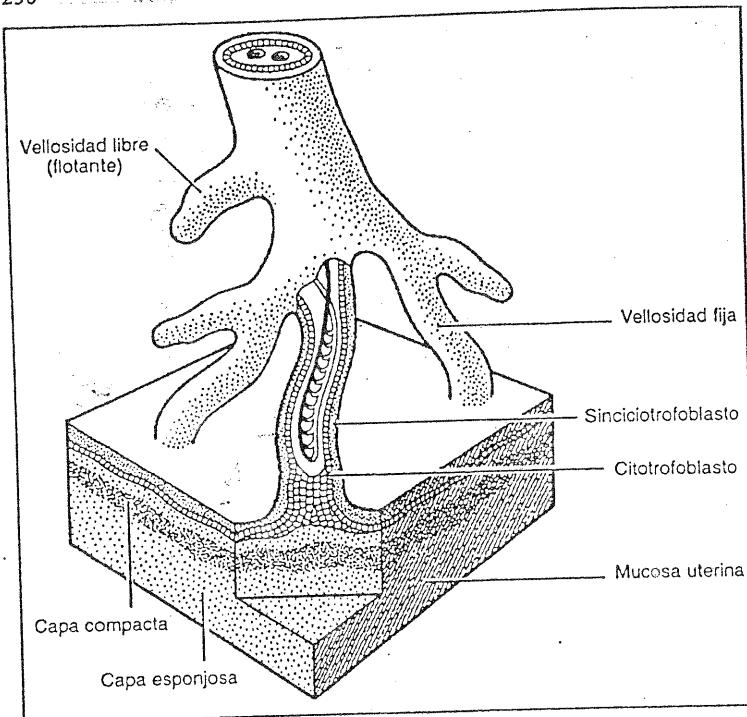


Fig. 13-7. Velosidades fijas y flotantes.

observan células de aspecto irregular, las células de Hofbauer, cuyo significado todavía no está aclarado, aunque se piensa que deben intervenir en el mecanismo inmunológico.

El eje vellositario se halla revestido por el citotrofoblasto, que después del 3^{er} mes va progresivamente desapareciendo, y el sinciciotrofoblasto.

Después de la 4^a semana las velosidades libres se ramifican (fig. 13-8), de manera que se puede distinguir un tronco vellositario de *primer orden*, y a medida que avanza el embarazo, se observan otros de *segundo y tercer orden* sumergidos en la cámara hemática. El sincicio que cubre los extremos terminales de las velosidades libres se alarga notablemente, produciendo gran cantidad de brotes en forma de globos o clavas (fig. 13-9) donde sólo se visualizan numerosos núcleos repartidos uniformemente, vacuolas y vesículas con contenido lipídico (esteroides placentarios); en cambio, están ausentes elementos citotrofoblásticos o del mesodermo vellositario. De estos brotes, los de pedículo fino se desintegran o se desprenden.

La penetración de tejido trofoblástico en el espesor de la decidua, en zonas vecinas al lugar de implantación ovular y aun en el miometrio subyacente, es un fenómeno normal denominado *invasión corionica dispersa*. Este reguero celular, derivado tanto de las células de Langhans como del sincicio,

se observa en todo el curso del embarazo, desapareciendo pocos días después del parto o aborto. La *invasión corionica dispersa intramural* puede ser muy intensa y provocar en este caso la desorganización de las estructuras en que asienta o, por el contrario, ser discreta o faltar por completo. La infiltración (por multiplicación activa o por la propiedad ameboide de estas células) se cumple a lo largo de los espacios interfasciculares o las hendiduras celulares; los elementos invasores no ejercen ninguna de sus propiedades líticas o destructoras características sobre el miometrio, aunque provocan una reacción de tipo inflamatorio en los tejidos que las hospedan; de ahí que a este proceso se lo conociera con el nombre de *endometritis sincicial*. Su notoria predilección por los vasos sanguíneos se mantiene y pueden penetrar en su luz previa destrucción de sus paredes.

Deportación trofoblástica. A fines del siglo pasado Schmorl describió en los espacios intervelloso, en los vasos endometriales y en los finos vasos pulmonares de mujeres eclámpticas, fallecidas durante el parto o poco después, la *presencia de células gigantes de tipo sincicial*, hecho confirmado con posterioridad por numerosos observadores, pero sólo en 1959 Douglas y colaboradores las aislaron en la sangre venosa uterina de mujeres grávidas sanas.

Los brotes sinciciales de las velosidades, que hemos descrito, sujetos por un fino pedúnculo, terminan

por desprenderse y pasan a la circulación general materna (fig. 13-10); allí son destruidos en parte por la acción de lisinas, mientras que otros son transportados hasta los pulmones, donde quedan retenidos en su mayoría; algunos por excepción se alojan en sitios más distantes.

La cantidad de "glóbulos sinciales" desprendidos de las vellosidades se estima considerable.

En el territorio pulmonar esos fragmentos de sincicio no provocan manifestación reactiva alguna, por lo que se presume que esta *deportación trofoblástica es un hecho fisiológico*. Probablemente la supervivencia de tales elementos es de 3 días o poco más.

Las partículas trofoblásticas fueron también comprobadas en la sangre del cordón umbilical, que las transporta a la circulación fetal.

El embarazo considerado como injerto. La presencia del huevo en el ambiente materno crea una situación curiosa, puesto que la embarazada lleva en su útero un ser genéticamente distinto, teniendo en cuenta que los tejidos embrionarios son partícipes tanto de los genes maternos como paternos; de ahí que el huevo puede ser considerado, por lo menos en parte, como un homoinjerto y capaz de crear estímulos antigenicos que conduzcan a la formación de anticuerpos. Numerosas teorías especulan sobre este proceso.

La reacción antígeno-anticuerpo podría ocurrir en el torrente sanguíneo o en la zona de implantación placentaria, a la que se puede considerar el campo donde se ejerce la respuesta tisular de inmunidad y donde se observan alteraciones llamativas de los tejidos, depósitos fibrinoides, necrosis focal y dispersión de infiltrados inflamatorios de variada composición y distribución. Uno de los posibles mecanismos de defensa contra la agresión del epitelio corionico podría ser un factor sistémico de carácter inmunológico elaborado por el reticuloendotelio de la madre, otro sería un mecanismo local, un agente anti-tríptico formado por la decidua que, actuando en los límites fetomaternos daría lugar a la barrera fibrinóide de contención contra el progreso trofoblástico. Esta acción local se produciría después de la 3^a semana, cuando se han formado vellosidades y la zona de implantación placentaria toma el aspecto de "tierra de nadie", que por su morfología parece ser una zona de neutralización inmunológica.

Estado hormonal en el embarazo

En la gravidez, el sistema corionplacentario, al integrarse en la constelación endocrina de la mujer, provoca una serie de modificaciones de adaptación; produce diversas *hormonas y enzimas*, que alteran el esquema hormonal de la mujer no embarazada.

Las *gonadotrofinas corionicas*, producidas probablemente por el sincicio y almacenadas en las células de Langhans, aumentan en cantidad con rapidez

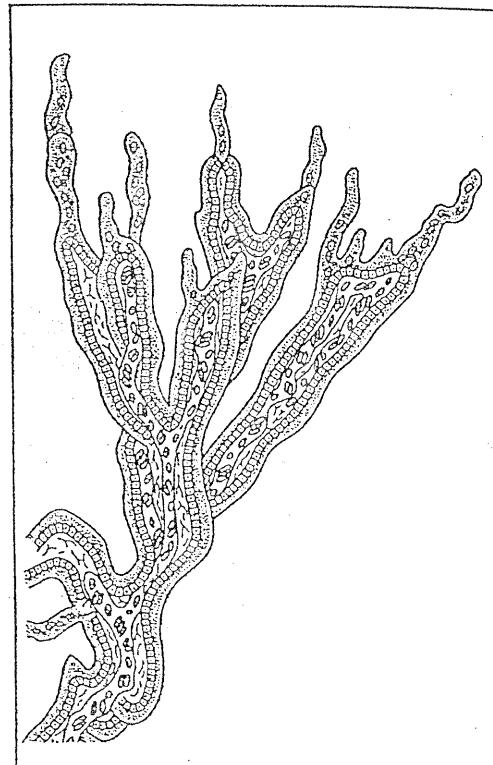


Fig. 13-8. Vellosidades de primero, segundo y tercer orden.

y alcanzan su máximo entre los 50 y 80 días del embarazo para luego *decrecer también rápidamente* y mantenerse en concentraciones mucho menores hasta el momento del parto. Las cantidades de gonadotrofinas eliminadas con la orina en el pico de excreción es muy variable: pueden alcanzar cifras muy elevadas, pero en términos generales se hallan en un promedio de 70.000 UI por litro para descender a unas 10.000 UI en el resto de la gravidez. En el suero (fig. 13-11) las concentraciones gonadotróficas siguen una curva similar. Los *estrógenos placentarios* se incretan en cantidades que aumentan paulatinamente con el progreso del embarazo. Los estrógenos producidos por el sincicio son iguales que los elaborados por el ovario, estradiol, estrona, estriol, pero no en las mismas proporciones; el *estriol* es el que se elabora en mayor cantidad, y el estudio de su eliminación constituye un índice para el estudio de la insuficiencia placentaria (toxemía, diabetes, embarazo prolongado, etcétera).

La *progesterona*, también producida por el sincicio placentario, es incretada en cantidades crecen-

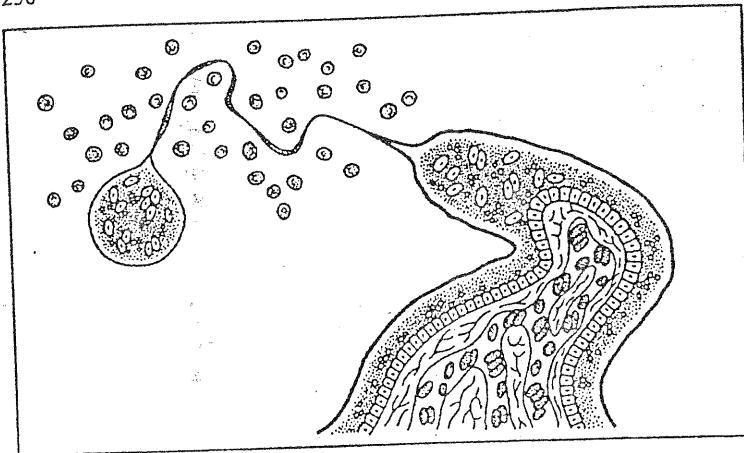


Fig. 13-9. Vellosoidad con un brote sincicial.

tes, sobre todo en la segunda mitad de la gestación, cuando alcanza cifras que llegan a ser hasta 10 veces superiores a las producidas por el cuerpo lúteo de la mujer no grávida. Su increción se valora por uno de sus metabolitos, el *pregnanodiol*, que se elimina con la orina en forma de sal sódica del ácido glucurónico, la cual representa el 20 por ciento de la hormona. En los cinco primeros meses se elimina a razón de 1

mg diario por semana de embarazo; posteriormente aumenta en forma acentuada y puede llegar a 40 mg en el sexto mes y a 60-100 mg al final del embarazo.

La placenta increta también el *lactógeno*, sustancia de acción prolactinica, que se hace presente en el suero sanguíneo al finalizar el segundo mes de gestación. Otras hormonas, como la corticotrofina, los corticosteroides, la somatotrofina, etc., se hallan asimismo incrementadas.

En la mayoría de las embarazadas la glándula *tiroides* aumenta de volumen y puede adquirir de 1 a 3 veces su tamaño normal. El yodo proteico duplica sus valores; también están aumentados la captación del yodo radiactivo y el valor de la tiroxina circulante.

En la glándula *suprarrenal* se produce un notable aumento, particularmente de la zona fascicular. El cortisol, después del tercer trimestre, duplica sus valores con respecto a la mujer no grávida; los 17-hidroxicorticoides aumentan significativamente en los dos últimos trimestres, no así en el primero.

En la *hipófisis* el lóbulo anterior aumenta de tamaño y aparecen las células llamadas "del embarazo". La ocitocina, hormona del lóbulo posterior, promotora del trabajo de parto, se halla neutralizada durante la gestación por una enzima, la ocitocinasa.

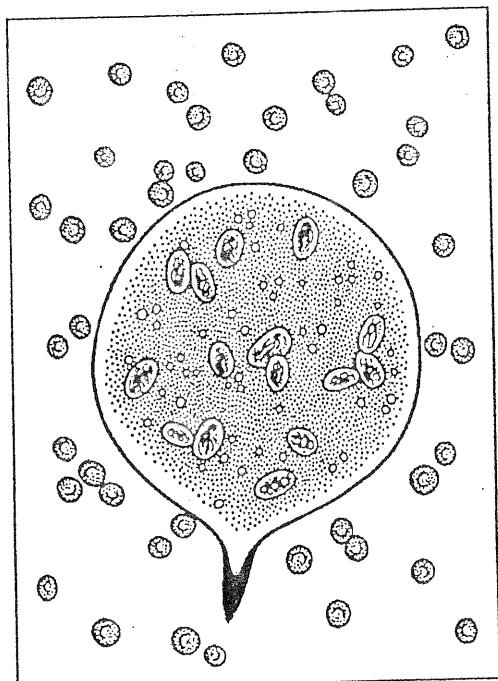


Fig. 13-10. Globo sincitial desprendido (deportación).

Diagnóstico de embarazo

El diagnóstico puede hacerse tomando en cuenta las modificaciones que imprime el embarazo al organismo femenino, mediante el examen genital y los datos que ofrece la anamnesis (diagnóstico clínico) o por pruebas de laboratorio (véase Semiología. Métodos complementarios de diagnóstico).

Diagnóstico clínico. Tomando en consideración los datos recogidos, el diagnóstico será de presunción, de probabilidad o de certeza.

Los síntomas y signos de presunción los propor-

ciona el organismo femenino, fuera de la esfera genital. Se expresan en diversa forma y en conjunto se conocen con el nombre de *signos de gestosis*; aparecen precozmente, por lo general ya a poco de la primera falta menstrual. Consisten en náuseas, vómitos (habitualmente matutinos), sialorrea, pirosis, aumento o disminución del apetito (a veces se manifiesta en forma caprichosa), constipación, polaquiuria, cefaleas, etc. Estas manifestaciones responden a un trastorno del sistema neurovegetativo yceden espontáneamente, salvo excepciones, al finalizar el primer trimestre. También la inspección ofrece algunos datos: *depósitos pigmentarios* en sitios de elección, línea parda umbilicopubiana, cicatrices, aréola del pezón.

Estos signos son de escaso valor y sólo hacen presumir el embarazo cuando se encuentran asociados.

Los signos de probabilidad los proporciona el *aparato genital*. En primer lugar se halla la amenorrea: en toda mujer en la madurez sexual la amenorrea debe hacer pensar en el embarazo hasta que se demuestre lo contrario. Al examen genital se comprueba la *cianosis* de la mucosa vulvovaginal y del cérvix, junto con la abundancia del contenido vaginal por la aumentada trasudación, propia de ese estado. El *moco cervical* es escaso, denso y no cristaliza.

Al tacto se comprueba el *reblandecimiento del cuello uterino y del istmo*. El cuello, por su mayor imbibición, se hace más grueso y su consistencia disminuye; este reblandecimiento es más pronunciado en el istmo, lo que se reconoce colocando los dedos de la mano que tacta en el fórmix vaginal anterior y los de la mano que palpa introducidos profundamente entre el útero y el promontorio; al tratar de acercar el

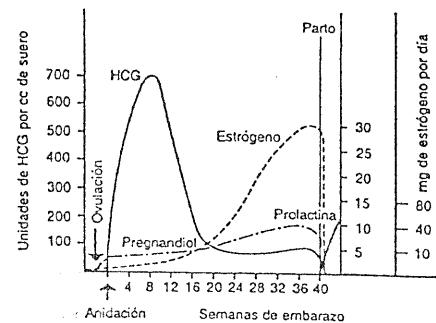


Fig. 13-11. Curvas de producción hormonal durante el embarazo.

extremo de los dedos de ambas manos se reconocerá el citado reblandecimiento (*signo de Hegar*, fig. 13-12). Si el útero se encuentra en retroflexión, los dedos que tactan se aplican en el fórmix vaginal posterior, mientras la mano abdominal se insinúa entre el cuerpo del útero y la síntesis pubiana. Si el signo de Hegar es positivo, se tiene la sensación de que entre los dedos de ambas manos sólo se interpone la pared abdominal, estando separados el cuello del cuerpo uterino.

Otros signos se pueden recoger al practicar el tacto, como la *deformidad del cuerpo uterino* en forma de protuberancia en el lugar de implantación ovular (*signo de Piskacek*, fig. 13-13), lo cual ocurre de preferencia en uno de sus cuernos o ángulos superiores.

Si se llevan los dedos que tactan profundamente,

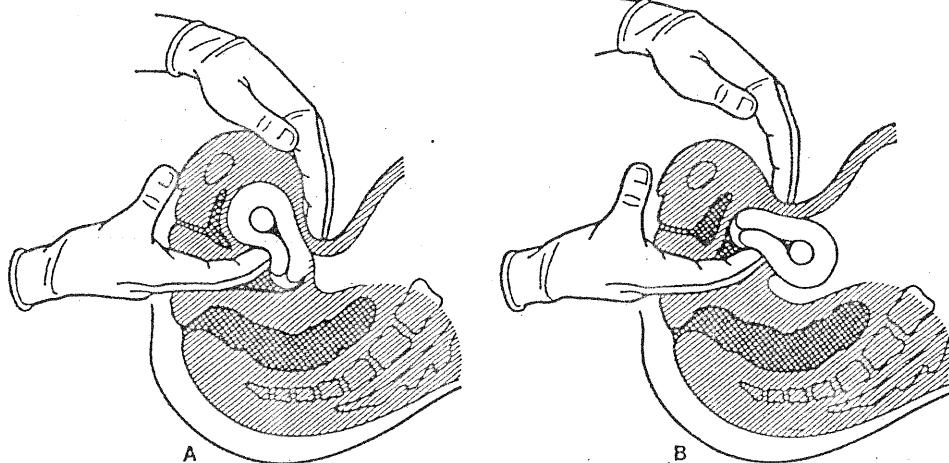


Fig. 13-12. Signo de Hegar. A, útero en antellexión; B, útero en retroflexión.

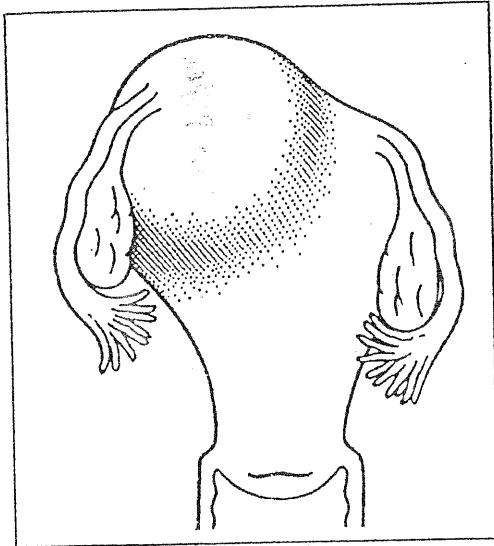


Fig. 13-13. Signo de Piskacek.

en uno de los fórnices vaginales se percibe la superficie convexa correspondiente al cuerpo uterino, que adquiere una forma globulosa (*signo de Budin*, fig. 13-14); esto no se aprecia en la mujer no grávida.

La presión sostenida sobre la cara anterior del útero con un dedo introducido en la vagina dejará una depresión que desaparece con lentitud por el reblandecimiento de la pared (*signo de Runge*).

La palpación repetida del útero provoca la aparición

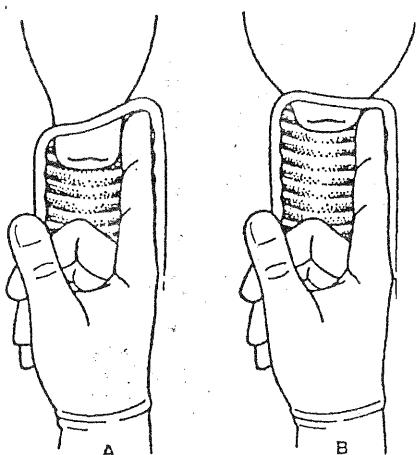


Fig. 13-14. Signo de Budin. A, negativo; B, positivo.

de contracciones que se reconocen por el endurecimiento del cuerpo uterino y la discreta reducción de su volumen (*signo de Bucura*).

Por otra parte, en las mamas se producen cambios sugestivos: aumentan de volumen, se muestran turgentes y la red venosa se hace más manifiesta. En la areola hay un franco aumento de la pigmentación, que a veces se extiende por fuera de ella formando una areola secundaria menos pigmentada; además, se observa el engrosamiento de los tubérculos de Montgomery. Desde los primeros meses de la gestación la producción de *calostro*, secreción precursora de la leche, va incrementándose; esta secreción puede exteriorizarse espontáneamente o, mejor, por la expresión del pezón.

Los *signos de certeza provienen del feto*: palpación de partes fetales, reconocimiento de sus movimientos y de los latidos fetales.

Antes del segundo mes el diagnóstico *clínico* de embarazo puede ser difícil; el examen periódico revelará el crecimiento progresivo del cuerpo uterino. La amenorrea puede ser producida por diversas causas y, a su vez, hay embarazos en los que en las primeras fechas menstruales aparece una metrorragia que confunde a la mujer y al médico. El mioma uterino suele ser un problema para el diagnóstico clínico. Los tumores parauterinos pueden prestarse a confusión con la gravidez extrauterina.

Un fenómeno que *debe tenerse bien en cuenta* es la *temperatura de base*, que se mantiene elevada como en la segunda fase del ciclo ovárico y permanece así por 90 días aproximadamente. Luego disminuye en forma paulatina para mantenerse como en la fase preovulatoria, desde los cinco meses hasta el parto. Tal disminución puede deberse al cese de la función del cuerpo lúteo gravídico o porque los centros termogénicos hipotalámicos han disminuido su excitabilidad.

Habiendo llegado la gestación a su término, se produce el parto, y a las 36-72 horas se establece un fenómeno mamario conocido como “*subida de la leche*”, con el cual se inicia la *lactación*.

Preparación para la lactancia

En general, se acepta que los estrógenos son los responsables del crecimiento de los conductos mamarios y que la progesterona es la encargada de completar el desarrollo alveolar después de la acción de los estrógenos, puesto que al igual que en el endometrio, si no ha habido preparación estrogénica, la progesterona no actúa (fig. 13-15).

La *prolactina* es la hormona más importante en el desarrollo integral de la mama. En la rata puede llegar a producir el desarrollo mamario completo aun en ausencia de estrógenos y progesterona, e incluso se observa muy poca acción de los estrógenos y la progesterona en animales hipofisectomizados.

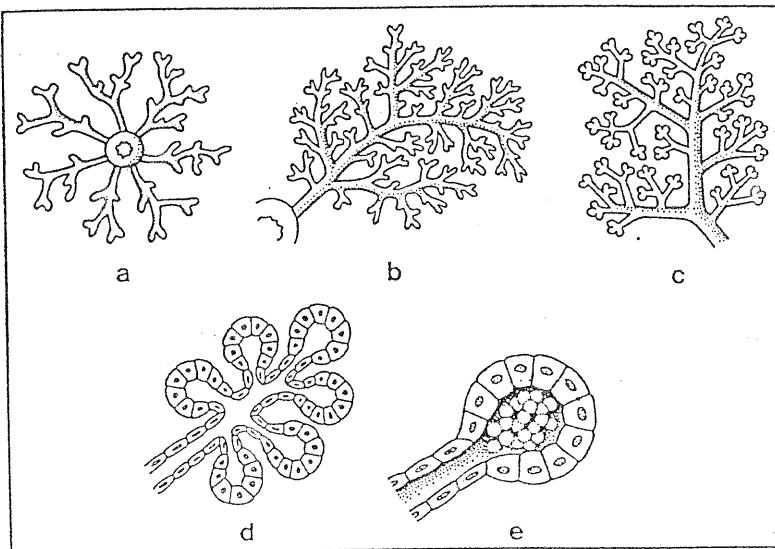


Fig. 13-15. Desarrollo del lobulillo mamario.
a, canalículo simple; b, lobulillo en época puberal; c, estructura del lóbulo alveolar por acción de estrógenos y progesterona; d, lobulillo y ácinos; e, ácinos con contenido lácteo por acción de la prolactina.

Lactancia

Este proceso se cumple en tres etapas:

a) *Lactogénesis*, o iniciación de la secreción láctea, producida por la influencia de la prolactina, los estrógenos, la progesterona, la somatotrofina, la tiroxina y los corticoides sobre la glándula mamaria.

b) *Lactopoyesis*, o mantenimiento de la secreción láctea, en el cual el efecto de la prolactina es algo menor. Las hormonas que desempeñan un papel importante en este período son las que intervienen en el proceso bioquímico de formación de leche, regulando el metabolismo hidrocarbonado, como la somatotrofina en particular y secundariamente los glucocorticoides, la insulina y la tiroxina.

c) *Lactoexcreción*, determinada por la acción de la ocitocina. La preparación de la mama comienza con la iniciación del embarazo por la intervención de las hormonas placentarias, pero la lactancia empieza entre el primero y el tercer día posparto, momento en que la caída de los estrógenos, la progesterona y el lactógeno placentario es muy significativa.

Los niveles altos de estrógenos son los responsables del nivel elevado de prolactina, la cual llega a 200 ng/ml, aproximadamente, al final del embarazo, pero al mismo tiempo impiden la acción total de la prolactina sobre la mama. La brusca caída de los estrógenos en el parto permite actuar a la prolactina plenamente. A la semana del parto la prolactina desciende a 100 ng/ml, pero la succión produce aumentos transitorios, que mantienen la secreción láctea, al mismo tiempo que la elevación de la ocitocina provoca la contracción de las células mioepiteliales de los ácinos originando la eyeción de leche. Esta no se produce como resultado de la presión negativa

causada por la succión, sino por la excitación de los corpúsculos sensoriales del pezón que activan el arco neuronal aferente estimulando los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo. Tiene lugar así la liberación de ocitocina de la hipófisis posterior, la cual llega por vía sanguínea a las células mioepiteliales, cuya contracción causa el vaciamiento de la secreción láctea vertida en la luz alveolar.

Luego de tres meses del parto, los valores de prolactina son de 50 ng/ml, pero con aumentos bruscos después de la succión. A partir del 5º mes la prolactina puede o no responder al acto de la succión.

Inhibición de la lactancia

En casi todos los países en que la mujer ha ido cambiando su rol dentro del contexto social se puede observar una tendencia a la supresión de la lactancia. Es el médico el que debe instruir a la mujer para evitar que esa actitud perjudique en forma progresiva a los niños de nuestra época, puesto que se debe tener en cuenta que la leche materna es una secreción viva, con enzimas activas, factores de crecimiento, con propiedades antiinfecciosas, etcétera. Además, el acto de amamantamiento establece la correcta relación madre-hijo, que conduce al buen desarrollo emocional del lactante.

A pesar de lo dicho existen ciertas circunstancias en que se debe indicar la supresión de la lactancia:

- Tuberculosis activa.
- Desnutrición acentuada.
- Enfermedades sistémicas.
- Hemopatías graves.
- Cáncer de cualquier tipo.

- f) Ingestión por parte de la madre de medicamentos que pasan a la leche.
- g) Trastornos graves de la conducta materna.

Cuando se deba suprimir la lactancia, el ginecólogo dispone en la actualidad de los elementos adecuados para lograrlo. Como primera medida se debe *suprimir la succión*, puesto que ésta es el medio fisiológico más potente para producir prolactina.

Hasta hace no mucho tiempo, el método más empleado, además de la supresión de la succión, era la administración de productos estro-androgénicos, en especial porque inhiben la lactogénesis, pero actualmente se tiende a utilizar sustancias con menos efectos colaterales y con acción más específica, que ac-

tando por estimulación del PIF o inhibición del PRF producen el efecto buscado. Se puede utilizar citrato de clomifeno, L-dopa, piribedilo, metergolina y, especialmente, por su mayor efectividad, *bromocriptina* en dosis de 2,5-5 mg/12 horas, durante 7 a 14 días, según el momento que se desea suprimir la secreción láctea, la lactogénesis o la lactopoyesis.

Dos nuevos fármacos son de común aplicación actualmente la Lisurida y la Cabergolina.

La Lisurida es un potente supresor de la secreción láctea, que se administra preferentemente dentro de las 24 horas de producido el parto o el aborto, en dosis de 0,2 mg tres veces por día durante 14 días.

La Cabergolina tiene la ventaja de poder ser administrada en una sola toma de 1 mg.

Se denomina *aborto* a la interrupción y/o expulsión del producto de la concepción antes de las veinte semanas de gestación o con un peso fetal inferior a 500 g.

Clasificación

Cabe distinguir dos tipos fundamentales de abortos.

1) *Espontáneos*. Dentro de esta categoría hay que señalar la diferencia entre:

- a) Los que acontecen *ocasionalmente*.
- b) Los que se repiten en gestaciones sucesivas, o sea, el *aborto habitual*.

2) *Provocados*. Los que son inducidos voluntariamente. A su vez, dadas sus posibles consecuencias, debe establecerse la distinción entre los autorizados por la ley, es decir, *terapéuticos* o *eugénicos*, y los *ilegales* o *criminales*.

Iniciado un aborto, se lo clasifica así:

1º *Según el momento de su evolución:*

a) Amenaza de aborto

b) Aborto en curso

c) Aborto inevitable o inminente

2º *Según su mecanismo de producción:*

a) Típico (en un tiempo, o modo aborto)

b) Atípico (en dos tiempos, o modo parto)

3º *Según el material ovular eliminado:*

a) Aborto completo

b) Aborto incompleto

4º *Según se instale o no un proceso infeccioso:*

a) Afebril

b) Infectado, con tres subvariiedades

{ febril
complicado
séptico

Frecuencia

Es muy difícil establecer el número de abortos *espontáneos* en relación con el número *total* de embarazos a consecuencia de las múltiples causas de error, entre ellos, los abortos al comienzo de la gestación, que pasan inadvertidos para la paciente, o la simulación para encubrir los que son provocados. No obstante, según la opinión de los autores que han prestado particular atención a este problema, el aborto es-

pontáneo se produce aproximadamente en el 10% de los embarazos, sin considerar la época ni la causa que los han originado. Ahora bien, si tomamos en cuenta la influencia de ciertos factores, comprobaremos que el aborto es más frecuente entre la población *urbana* que en la rural; por otra parte, la *época* en que se lo observa con más frecuencia es entre el 2º y el 3º mes de la gestación (durante este tiempo se produce el 75% o más de los casos). Además es notorio que *aumenta con la edad y el número de embarazos*.

Etiología

Son múltiples las causas capaces de interrumpir la gravidez; unas residen en el organismo *materno*, o más raramente en el *paterno*, y otras en el propio *huevo*.

Los factores determinantes pueden ser *circunstanciales, permanentes o recurrentes* (estos últimos dan lugar al proceso conocido como *aborto habitual*).

En los abortos que ocurren esporádicamente es *muy difícil atribuir con seguridad* a determinada causa la interrupción de la gravidez.

A. *Causas maternas*. Pueden ser de orden local o depender del estado general.

I. *De orden local*: Actúan dificultando la anidación ovular o su ulterior desarrollo.

a) *Tumores*. Mioma uterino submucoso (preferentemente) y pólipos. Cuando se modifica sustancialmente la cavidad uterina o provocan alteraciones endometriales.

b) *Malformaciones uterinas* (útero bícorne, útero unicornio, etc.). Las malformaciones por sí mismas difícilmente son causa de aborto; éste se debe a la hipoplasia acompañante.

De todas las malformaciones, el útero tabicado es el que más se asocia a abortos, por lo que es la única de las malformaciones en la cual algunos autores indican una corrección quirúrgica (histeroscópica), con una tasa de embarazos posquirúrgica del 85%. En una época se efectuaba la corrección sistemática del útero bícorne (operación de Strassman), pero no es de rutina hoy. Se duda de su indicación ya que con el advenimiento de la ultrasonografía de alta frecuencia se descubrieron muchos úteros que, a pesar de tener esta condición, no presentaban inconvenientes para los embarazos. Sólo se vio un mayor número de

presentaciones anómalas en el momento del parto (pelvianas).

c) *Hipoplasia uterina*. Cuando falla la equilibrada relación continente-contenido a causa del pobre desarrollo uterino, se produce el aborto. En muchas pacientes hipoplásicas la repetición de los embarazos conduce a la mejoría de ese estado, como lo prueban los abortos cada vez de mayor tiempo, hasta la obtención ulterior de fetos viables. También desempeña su papel en estos casos la irritabilidad miometrial aumentada.

d) *Incompetencia istmico-cervical*. El aborto ocurre por lo general en el segundo trimestre de la gravidez; tras la rotura espontánea de las membranas, producida por el contacto con la vagina y la colonización con gérmenes, se produce la expulsión indolora del feto (por su propio peso). Se debe a una alteración a nivel istmico-cervical, congénita o adquirida (traumática debido a dilataciones cervicales, raspados abrasivos, conización o amputación, etc.). En general, el diagnóstico es retrospectivo, luego de la pérdida del embarazo, y se manifiesta por una permeabilidad cervical al paso de una bujía de Hegar Nº 8. Se está intentando arribar a un diagnóstico precoz en aquellas pacientes embarazadas con mayor riesgo (por antecedentes) mediante la ecografía transvaginal, midiendo la longitud del cuello y buscando la aparición de una imagen de "embudo"; en este caso, el orificio cervical interno se encuentra dilatado por la protrusión de las membranas, mientras que el orificio cervical externo continúa cerrado. También se está investigando la implicancia de la fibronectina fetal como predictora de esta patología.

e) *Lesiones del cuello uterino* (desgarros, cicatrices viciosas, amputaciones altas del cuello, conizaciones, etc.). Hacen que se resienta la función del cuello, en forma especial cuando el embarazo ha alcanzado cierto desarrollo.

f) *Adherencias o sinequias endometriales*. Consecutivas casi siempre a raspados uterinos posabortionales o posparto.

g) *Vicios de posición*. Hoy se le da menos importancia que en otras épocas. La retroflexión sólo actuaría como factor *predisponente*, puesto que son numerosas las mujeres portadoras de esta distopia que llevan sus embarazos a término. Las retroflexiones fijas, al dificultar el desplazamiento del útero grávido, pueden ocasionar su "encarcelamiento" o enclavamiento debajo del promontorio.

h) *Endometritis de origen diverso*. En la época actual esta patología vuelve a tener importancia. Las endometritis impiden la buena anidación ovular o perturban el desarrollo del huevo. Se debe efectuar un tratamiento antibiótico adecuado.

2. De orden general:

a) *Infecciones agudas* (escarlatina, neumonía, fiebre tifoidea, septicemia, virosis, etc.). Actúan por hipertermia o intoxicación. Su importancia es mayor en la segunda mitad de la gravidez.

b) *Infecciones crónicas*. Sífilis (segundo trimes-

tre), tuberculosis, paludismo, brucelosis, listeriosis, toxoplasmosis.

c) *Intoxicaciones*. Pueden adquirir importancia las intoxicaciones de tipo profesional o medicamentoso (mercurio, plomo, fósforo, benzol, etcétera).

d) *Enfermedades no infecciosas*. Litiasis biliar o renal, nefropatías hipertensivas, ictericias, etcétera.

e) *Deficiencias nutricias*. Hoy se les atribuye menos importancia, excepto en los casos acentuados. Las deficiencias en vitaminas C y K podrían ser causa de aborto por fragilidad capilar, al provocar hemorragias deciduales.

f) *Alteraciones metabólicas*. La más importante es la diabetes sacarina ignorada o mal tratada.

g) *Alteraciones endocrinas*. Deben considerarse la disfunción tiroidea (hipertiroidismo o hipotiroidismo) y la suprarrenal (elevada excreción de 17-cetosteroides urinarios), y de manera especial la insuficiencia del cuerpo amarillo. La deficiente producción de progesterona por parte del cuerpo amarillo determina una pobre preparación del endometrio, lo que perturba la implantación ovular y su posterior desarrollo. Despues de la 10^a semana, la placenta sustituye al cuerpo amarillo en la producción de progesterona; tal transferencia puede ocasionar el aborto si la función placentaria no es la adecuada. Por lo general, en estos casos se efectúa tratamiento con progesterona hasta la semana 12^a o 14^a de la gestación.

h) *Enfermedades cardiovasculares*. Cardiopatías mal compensadas, hipertensión arterial. Su importancia es dudosa.

i) *Alteraciones inmunológicas*. La incompatibilidad inmunológica podría estar relacionada con los abortos recurrentes (ver Aborto recurrente).

j) *Traumatismos*. En cuanto a los traumatismos físicos, los coitos violentos o muy repetidos, especialmente en casos de retroflexión uterina, podrían originar algún hematoma en el sitio de implantación; otros factores son las intervenciones quirúrgicas, particularmente sobre el útero. Desde el punto de vista psíquico, se consideraba que las emociones intensas y las neurosis eran causantes de aborto, pero no hay pruebas que lo demuestren.

B. *Causas paternas*. Difíciles de demostrar. Los casos de abortadoras habituales que dejan de serlo al cambiar de pareja hacen suponer una causa paterna, pero se cree que en estos casos el trastorno es a nivel inmunológico de la pareja más que del padre solo. Los tratamientos de fertilización asistida han permitido tener mayor conocimiento de la relación entre el aborto y el factor masculino.

C. *Causas ovulares*. 1) *Anormalidades del desarrollo embrionario* incompatibles con la vida (aproximadamente en el 50% de los huevos abortados), provocadas por anomalías en el número de cromosomas (monosomías, trisomías, triploidías, etc.), que ocasionan, por exceso o por defecto genético, un desequilibrio enzimático que trastorna la embriogénesis

de tal manera que determina la muerte ovular y el aborto. A medida que progresá el desarrollo ovular, la frecuencia abortiva disminuye.

2) Las anomalías *morfogenéticas* pueden asentarse en el trofoblasto o en las membranas de envoltura del huevo y dar lugar a edemas o atrofias vellositarias, displasias coriónicas, "micromolas".

3) La función endocrina del trofoblasto es de suma importancia; de ahí que una *deficiente producción hormonal* (reconocible por el dosaje de gonadotrofinas, de progesterona, etc.) implica un déficit en la vitalidad ovular que, de ser progresivo, producirá su muerte.

En general, los abortos de 2 meses o menos obedecen a causas ovulares, genéticas, inmunológicas u hormonales; los abortos de 3 meses o más, a cromosomopatías o a lesiones uterinas; y los de 4-5 meses, a incompetencia cervical e hipoplasia uterina, o bien a infección ovular.

Aborto habitual. Cuando la gravidez se interrumpe en forma espontánea repetidas veces (tres o más consecutivamente), se crea un estado patológico que se denomina aborto habitual. Será tratado más adelante en este capítulo.

Mecanismos del aborto

El proceso abortivo se cumple siguiendo mecanismos distintos según la edad del embarazo, lo cual se explica por las diferentes condiciones y características anatómicas que el útero gestante presenta en el curso de su evolución. En los primeros meses, el gran desarrollo de la decidua en relación con la pequeñez ovular se contrapone al gran desa-

rrollo fetal y uterino, que progresá acentuadamente con el correr del tiempo.

Habitualmente, durante los 3 primeros meses la expulsión del huevo se hace conforme al llamado *modo aborto*, y después del 5º mes, según el *modo parto*, puesto que se le asemeja (los de 4 meses se cumplen por mecanismos variados, que tienen algo de los dos anteriores).

En el primer caso, llamado también *aborto típico* (Ahlfeld) o en *un tiempo* (Seitz), la expulsión del huevo puede ocurrir:

a) *Envuelto en el saco decidual*. Las contracciones uterinas desprenden la totalidad de la decidua parietal, que es eliminada en bloque, en forma de un saco triangular, como un molde de la cavidad uterina. Abierto el saco decidual, se observa la presencia del huevo cubierto por la caduca capsular. Esta modalidad es similar al denominado mecanismo Duncan de expulsión de los anexos ovulares en el parto normal de término.

b) *Desprendido por un hematoma retroovular*, que al aumentar de volumen hace descender al huevo dentro del saco decidual, el cual se invagina totalmente y queda invertido con el huevo adherido en su extremo inferior. Esto se asemeja al modo Schultz de eliminación de las membranas ovulares en el embarazo de término.

En el modo parto, el proceso se efectúa fragmentariamente (aborto *atípico* (Ahlfeld) o en dos tiempos (Seitz) según las diversas variedades que se describen en la tabla 14-1; pero cualquiera que sea ella, inicialmente se expulsa el huevo o parte de él (primer tiempo) y después lo que queda, es decir, los "restos ovulares", que se eliminarán (segundo tiempo) espontáneamente o por extracción mediante procedimiento instrumental.

Tabla 14-1. Variedades de aborto atípico o en dos tiempos

Primer tiempo	Aspecto del huevo	Segundo tiempo
1º Desgarro del polo no adherente del huevo que interesa las tres envolturas (amnios, corion, decidua cortical). El feto (o embrión) es expelido al exterior previa rotura del cordón	Sólo el feto (o embrión)	Se eliminan las tres envolturas más la decidua parietal
2º La brecha interesa la decidua capsular y el corion. Se expulsa el feto (o embrión) envuelto en el saco amniótico	Huevo de superficie brillante, pudiéndose ver el feto por transparencia	Las deciduas y el cordón
3º Se rasga sólo la decidua capsular y el huevo se desprende íntegro	Antes de la 10º semana se presenta frondoso en su totalidad. Después de ella, sólo parcialmente; la superficie restante es lisa	Las deciduas
4º En la zona marginal que rodea al huevo se produce una hendidura y se elimina el huevo revestido en parte por la decidua capsular	Una parte, lisa y brillante, que corresponde a la decidua capsular; la opuesta muestra el corion frondoso	Decidua parietal

Diagnóstico

El aborto es de fácil diagnóstico cuando una mujer embarazada presenta su *triada* sintomatológica: *metrorragia, dolor y expulsión* del huevo o de parte de él.

Con respecto a la metrorragia, es conveniente recordar que algunas embarazadas presentan pérdidas sanguíneas en las fechas menstruales o que la sangre puede proceder de lesiones inflamatorias y/o tumorales.

A pesar de lo fácil del diagnóstico, en más de una ocasión surgen dudas al respecto y se debe establecer el diagnóstico diferencial con otras entidades nosológicas.

Diagnóstico diferencial. El más importante se plantea con el *embarazo ectópico*, dada la semejanza del cuadro clínico. En el embarazo ectópico la pérdida sanguínea es menos abundante, muchas veces presenta el aspecto de "borras de café", el dolor es más intenso, se acompaña con frecuencia de lipotimias y está localizado en una de las fosas ilíacas. En estos casos el examen ginecológico efectuado con cuidado permitirá reconocer una formación dolorosa parauterina. La punción del Douglas o la laparoscopia harán posible el diagnóstico. En general, en caso de embarazo ectópico el tamaño uterino será menor que el esperado por la amenorrea.

También la incertidumbre podrá ser motivada por otras afecciones, tales como:

1. *Ciclo monofásico prolongado* (metrorragia, previa amenorrea). En estos casos no hay dolor ni se expulsan restos ovulares y el examen genital es negativo. Son importantes los antecedentes de la enfermedad. El dosaje de subunidad β será negativo.

2. *Dismenorrea membranosa*. La expulsión de un molde constituido por la mucosa uterina, acompañada de intenso dolor, se produce en la fecha menstrual. El examen histológico del material eliminado asegura el diagnóstico. También la subunidad β será negativa.

3. *Mioma submucoso en vías de expulsión*. La metrorragia, el dolor cólico, la dilatación del conducto cervical, el útero aumentado de volumen, etc. pueden simular un aborto. La falta de atraso menstrual, las reacciones de embarazo negativas y el reconocimiento del tumor permiten alejar las dudas.

Cabe realizar el diagnóstico diferencial con otras metrorragias del primer trimestre.

En caso de *huevo anembriónido*, la metrorragia es escasa. En general la paciente se encuentra asintomática, pero retrogradan los signos de embarazo si se hallaban presentes: por ejemplo, se atenúan o desaparecen las náuseas y los vómitos, o la urgencia mamaria. Los dosajes de gonadotrofinas demuestran valores en descenso, el útero tiene menor tamaño que el esperado para la amenorrea y finalmente el estudio por ultrasonidos confirma el diagnóstico. Cuando se

trata de una metrorragia asociada a *enfermedad trofoblástica* no se detectan latidos fetales (mola completa) o si (mola incompleta). En general el útero es muy blando y de mayor tamaño que el esperado para la amenorrea y será patognomónica de enfermedad trofoblástica la eliminación vaginal de vesículas.

Evolución y sintomatología

Una vez puesto en marcha el proceso abortivo pueden ocurrir diversas contingencias:

1º) *Detener su evolución* y el embarazo seguir su curso normal.

2º) El proceso *continuar*; desprenderse el huevo y eliminarse.

3º) Morir el feto y la expulsión del huevo *postergarse* por un tiempo variable, que puede llegar a varios meses. De este tema, *huevo muerto y retenido* (*missed abortion*, de los autores de habla inglesa) nos ocuparemos más adelante.

En el transcurso del aborto espontáneo se distinguen tres períodos, que designan claramente cuál es su estado evolutivo: amenaza de aborto, aborto en curso o en evolución, y aborto inminente.

1. En el período inicial de amenaza de aborto se hace presente una hemorragia después de un atraso menstrual o de una amenorrea de pocos meses.

El hematoma retroplacentario es el paso inicial del aborto espontáneo. Como consecuencia de ello se produce la separación del huevo de la caduca, las contracciones uterinas provocan la apertura de nuevos sacos venosos, la cual aumenta la hemorragia, y se acentúa así la separación.

La *pérdida sanguínea* no tiene nada de característico, puesto que puede ser abundante o escasa, fluir en forma continua o intermitente (por lo general disminuye con el reposo), ser de color rojo u oscura o, por el contrario, de aspecto serosanguinolento. La hemorragia es consecuencia del hematoma retroovular que se ha abierto a la cavidad uterina.

A la hemorragia acompaña con frecuencia el *dolor*, que tiene su punto de partida en el hipogastrio y se propaga a la región sacrolumbar, o viceversa; es ocasionado por las contracciones uterinas y se manifiesta en forma permanente (espasmo miometrial) o intermitente (cólico uterino).

2. Si el proceso no se detiene por la acción terapéutica o espontáneamente, pasa a la etapa siguiente de *aborted en curso o en evolución*. La hemorragia se acrecienta a medida que se va desprendiendo el huevo y se comprueba la formación de coágulos. Si bien no es frecuente, la pérdida sanguínea puede ser tan copiosa que hace peligrar la vida de la paciente. El dolor se hace más intenso, sobre todo cuando el embarazo es de varios meses, y se irradia a las ingles y a los muslos. Si las membranas ovulares se rompen, el líquido amniótico se pierde juntamente con la san-

gre, lo que se podrá reconocer en los embarazos más avanzados.

3. Ya en el periodo final de su evolución, o sea, cuando el aborto es *imminente* o *inevitable*, a los síntomas descritos se agrega la *expulsión total o parcial del huevo*. En la primera eventualidad desaparecen los dolores cólicos y la hemorragia disminuye rápidamente; en caso contrario, si bien los dolores se atenúan o cesan, persiste la hemorragia puesto que la porción adherida impide la acción mecánica, hemostática, de la retracción uterina. El aborto incompleto constituye un terreno muy apto para la infección. La duración del proceso abortivo espontáneo es variable (de unas horas a días), lo cual depende en gran medida de los tratamientos instituidos.

El cuadro clínico posabortedo es semejante al posparto, pero más reducido. Los loquios son escasos y persisten menos tiempo.

Puede producirse la "subida de la leche" en forma poco intensa, según la edad alcanzada por el embarazo. La menstruación reaparece entre la 6^a y la 8^a semana posabortedo.

Diagnóstico del estadio evolutivo

En la amenaza de aborto, el examen ginecológico, que se debe realizar con suavidad, permite reconocer que el orificio externo del cuello se halla *cerrado* o *apenas entreabierto*, mientras que el cuerpo uterino, aumentado de volumen, presenta una consistencia discretamente mayor (fig. 14-1).

Durante la etapa conocida como aborto *en curso* se comprobará que el *conducto cervical* está *dilatado* hasta el *orificio interno* y que el *cuerpo uterino* se halla contraído. Mientras tanto, la hemorragia se ha intensificado, formándose *coágulos* que llenan la

vagina. Los dolores son más acentuados. Un verdadero pronóstico, hoy en día, está determinada por los hallazgos ecográficos.

La *inminencia* del aborto se diagnostica cuando el *conducto cervical*, ampliamente dilatado, permite introducir un dedo a través del *orificio interno* y reconocer las membranas ovulares. Por lo tanto las modificaciones que se producen son, en escala menor, semejantes a las que ocurren en el parto.

Si las membranas no se han roto, se puede tocar el polo inferior del huevo *como una bolsa tensa*; en cambio, si se han roto, es posible percibir partes fetales en la vagina, mientras la placenta ocupa la cavidad uterina.

Cuando se ha producido el aborto, es necesario comprobar si la eliminación del huevo se ha hecho en su totalidad o si aún quedan restos, para lo cual el médico debe examinar el material eliminado colocándolo de preferencia en un recipiente con agua para separar los coágulos y determinar sus características. Es aconsejable su ulterior estudio histopatológico y citogenético.

Después del aborto, si éste ha sido *completo*, por el examen ginecológico se reconocerá que el *cuello se ha cerrado*, el *volumen uterino se ha reducido* y *ha aumentado su tonicidad*, y además que la pérdida sanguínea ha disminuido en forma notable y los dolores cesaron o son apenas perceptibles.

En caso de no haberse eliminado totalmente el huevo horas después de producido el aborto, se considerará que hay retención de restos ovulares y, en consecuencia, que es un aborto *incompleto*. En esta circunstancia, los dolores de tipo expulsivo disminuyen de intensidad y la hemorragia se atenúa. El útero no involuciona debidamente y permanece aumentado de volumen, aunque menos que lo correspondiente a la edad del embarazo; su consistencia es

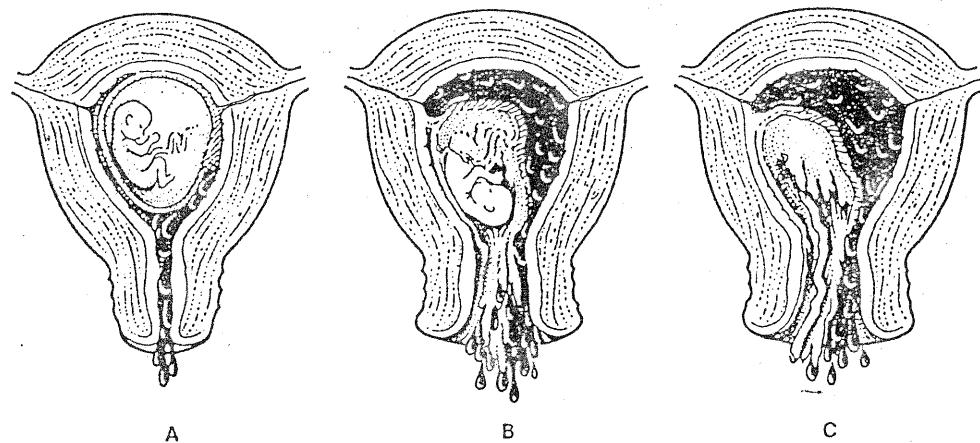


Fig. 14-1. Estadios evolutivos posibles del aborto. A, amenaza de aborto; B, aborto inevitable; C, aborto incompleto.

blanduzca y el cuello se mantiene permeable o entreabierto e incluso cerrado, lo cual depende del material retenido, que varía desde pequeños restos hasta la placenta y las membranas en su totalidad. El signo cardinal en el aborto incompleto es la metrorragia persistente asociada a una subinvolución uterina. Usualmente, luego de las 12 semanas el aborto espontáneo es incompleto.

Ecografía

La ecografía es un estudio complementario de diagnóstico que en la actualidad se ha convertido en el método de excelencia para esta situación. Por lo tanto, al diagnóstico clínico evolutivo, se debe sumar la ecografía para lograr un diagnóstico de certeza del momento del proceso de aborto.

La ecografía utiliza ultrasonidos y tiene 2 vías de acceso. Una transabdominal y otra transvaginal. Cada uno utiliza un transductor o sonda que envía y recibe los ultrasonidos con distintas frecuencias.

La vía transabdominal posee un transductor de baja frecuencia (3 a 5 MHZ), y la vía transvaginal una de alta frecuencia (5 a 7,5 MHZ). Como regla, a mayor frecuencia mejor definición pero menor penetración (lo que significa que se ve mejor aquello que se encuentra cerca del transductor pero no se logra visualizar lo que se encuentra distante del mismo).

Como ejemplo, con un transductor transvaginal que tiene alta frecuencia, se verá mejor una gestación en el 1^{er} trimestre, pero se verá poco una gestación del 3^{er} trimestre, y con un transductor transabdominal de baja frecuencia ocurrirá lo inverso.

Como norma, y en mujeres con ciclos regulares y diagnóstico precoz de embarazo, ecográficamente se verá:

- Con transductor transabdominal, el saco gestacional a la 5^a semana, la actividad cardíaca a la 7^a semana, y el embrión entre la 7^a y la 8^a semana.
- Con el transductor transvaginal, esto se adelanta una semana. Es decir, se verá el saco gestacional a la 4^a semana, la actividad cardíaca a la 6^a semana, y el embrión entre la 6^a y la 7^a semana.

Hay que tener presente que en mujeres con ciclos irregulares (35-45 días), el estudio ecográfico a veces necesitará su repetición en un tiempo prudential (7 días) para lograr un diagnóstico de certeza. Es decir, que si mediante una ecografía con transductor transvaginal efectuada en la 6^a semana según FUM (Fecha de última menstruación), se ve un saco gestacional sin actividad cardíaca, habrá que repetir el estudio en la 7^a semana, y si apareció la actividad cardíaca, entonces la mujer simplemente ovuló 7 días más tarde y el embarazo cursa una evolución normal. Si por el contrario, se mantiene la misma imagen de saco gestacional y sin actividad cardíaca, entonces haremos el diagnóstico de huevo muerto y retenido (ver luego).

Cabe destacar que toda medición embrionaria de 5 mm o más de longitud, debe evidenciar actividad cardíaca. De lo contrario, se deberá pensar en una gestación detenida.

Si sumamos al cuadro clínico el estudio ecográfico, la clasificación de aborto será la siguiente:

Amenaza de aborto: El cuadro clínico ya descrito y un estudio ecográfico que informa vitalidad embrionaria.

Aborto en curso o inminente: El cuadro clínico ya descrito y un estudio ecográfico que informa ausencia de vitalidad embrionaria.

Aborto incompleto: El cuadro clínico ya descrito y un estudio ecográfico compatible con restos ovulares.

Aborto completo: El cuadro clínico ya descrito y un estudio ecográfico que informa cavum regular y línea endometrial delgada.

Es importante hacer notar que no todos los cuadros de metrorragia en el 1^{er} trimestre son fáciles de clasificar. Si bien la evolución de un embarazo normal es bien conocida, y se corresponde con lo antes mencionado, hay que tener presente que cada caso en particular debe ser evaluado además con otras variables, como la duración habitual de los ciclos menstruales, la presencia de signos clínicos de compromiso general, etcétera.

Complicaciones

Las más importantes son la *hemorragia*, que ya hemos referido, y la *infección* de la herida retroovular o retroplacentaria, que a su vez puede propagarse en profundidad o a distancia (véase Infección séptica).

La infección es muy poco frecuente en los abortos que se inician y terminan espontáneamente, no así en los *provocados* o en los *espontáneos incompletos*. Puede extenderse en formas diversas, en relación con la virulencia de los gérmenes y la calidad de las defensas orgánicas de la paciente.

El *síntoma más importante es la temperatura*, que se acompaña con frecuencia de escalofríos, taquicardia, adinamia y disnea.

Según la gravedad de la infección, se distinguen tres variedades:

a) *Aborto febril o infectado.* Se debe generalmente a una infección superficial por estafilococo o *Escherichia coli*, no propagados en profundidad ni a los órganos vecinos (endometritis séptica), y de pronóstico benigno; la temperatura no supera los 38,5°. En el examen genital presenta las características del aborto incompleto. El flujo es sanguinolento y fétido.

b) *Aborto complicado.* Es la resultante de la extensión del proceso :éptico, en general por gérmenes gram-positivos, fuera de los límites uterinos (anexitis séptica, pelviperitonitis, miometritis, celulitis pélviana, tromboflebitis, etc.) o de lesiones traumáticas serias de órganos vecinos.

c) *Aborto séptico*. Es un cuadro muy grave producido por la invasión masiva de gérmenes y sus toxinas en el torrente sanguíneo. En estas circunstancias, el examen ginecológico es poco ilustrativo; en cambio, el cuadro clínico presenta las características de una septicemia. Si el germen causal es el *Clostridium perfringens*, la toxinfección es gravísima y con elevada mortalidad (véase más adelante Aborto provocado).

Pronóstico

Debe hacerse tomando en cuenta, por un lado, la evolución de la gravidez, y por el otro, su repercusión sobre el organismo materno.

1) Cuando la gravidez es amenazada en su curso, el pronóstico es incierto por los múltiples factores que pueden intervenir para provocarla; a menudo son desconocidos en el caso particular.

2) En el aborto espontáneo el pronóstico es favorable, pues la hemorragia y la infección grave son excepcionales.

Tratamiento

Deberá adaptarse a la modalidad de cada caso, y se buscará establecer su etiología.

En los abortos que ocurren ocasionalmente y el proceso se halla en la etapa inicial o de "amenaza", la terapéutica se orientará a detener su curso. Si su evolución está suficientemente avanzada, o sea que la terapia conservadora ya no es pertinente, se tomarán las precauciones que demandan las circunstancias. Por último, el tratamiento será distinto según se haya expulsado el huevo en su totalidad o sólo una parte de él, así como si se presentan complicaciones.

Tratamiento de la "amenaza" de aborto o aborto "evitable"

El aborto espontáneo se inicia, cualquiera que sea su causa, con la formación de un *hematoma retroovular* (o retroplacentario) que provoca contracciones uterinas, las que a su vez van desprendiendo al huevo de su zona de implantación. En estas circunstancias lo primordial para el tratamiento es:

a) *Reposo absoluto en cama*, que en casos favorables se prolongará de 3 a 5 días después de cesar la hemorragia y el dolor.

b) *Tratamiento hormonal*, que si bien se utiliza casi de rutina, es en los abortos por déficit hormonal donde su empleo tiene una indicación precisa. Por otro lado, como la mayoría de los abortos son debidos a anomalías del desarrollo embrionario incompatibles con la vida, el uso de hormonas en estos casos sólo retrasaría la expulsión del producto de la concepción. En la práctica, el tratamiento hormonal se efectúa con

gestágenos o con gonadotrofina coriónica humana, que estimula la producción de progesterona en el cuerpo lúteo. La forma más adecuada de administración es la inyección simultánea de 100 mg de progesterona oleosa, que es de rápida absorción, y 250 a 500 mg de otro preparado de absorción lenta, el caproato de 17-alfa-hidroxiprogesterona, inyectado en nalgas distintas. La repetición del tratamiento en los días siguientes está condicionada por los resultados logrados, y según criterio médico. No se deben administrar gestágenos derivados de los 19-noresteroides por su posible acción sobre los órganos genitales del feto, si éste es de sexo femenino (riesgo de masculinización).

La experiencia clínica no prueba de manera fehaciente el valor terapéutico de la progesterona, lo cual se explica por la diversidad de las causas determinantes del aborto y la posible detención espontánea del proceso.

La utilización de la HCG se está haciendo con más frecuencia, y con tal finalidad se aplican 2.000-10.000 UI dos o tres veces por semana. Esta actúa estimulando directamente al cuerpo lúteo, que incrementa la producción de progesterona.

c) Por su posible acción sobre las paredes vasculares, algunos recomiendan la vitamina C y los bioflavonoides.

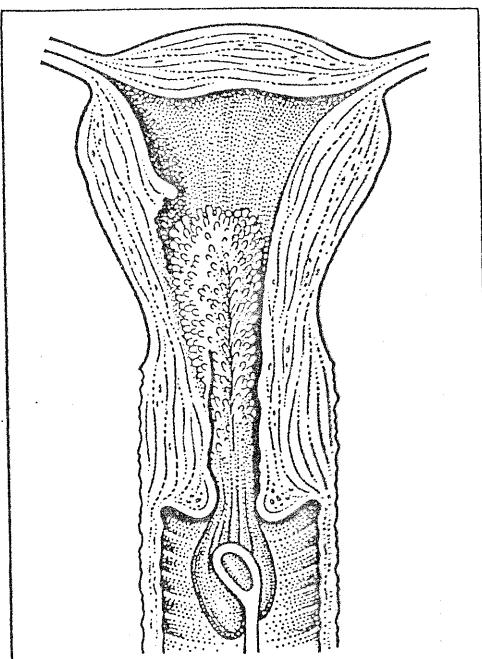


Fig. 14-2. Extracción de restos ovulares.

d) Como medidas coadyuvantes, se puede mantener la evacuación intestinal en forma normal mediante laxantes suaves. La práctica sexual se suspenderá mientras duren los síntomas.

e) No está indicada la relajación uterina con betamiméticos, porque carece de efectos a esta edad gestacional.

Tratamiento del aborto en curso

Si el aborto continúa su evolución y entra en la etapa de aborto "en curso", las probabilidades de recuperación son más escasas, pero debe continuarse con el tratamiento instituido durante la "amenaza", si la ecografía demuestra vitalidad embrionaria.

Tratamiento del aborto inminente o inevitable

Una vez diagnosticado por el examen genital que se ha llegado a la última fase evolutiva, la conducta terapéutica consistirá en acelerar la evacuación uterina para evitar la hemorragia y el peligro mayor de la infección. Para ello se estimularán las contracciones uterinas administrando *hormona sintética ocitótica*, de 5 a 10 UI por vía intramuscular, que se podrá repetir cada 8 a 12 horas, o colocando un goteo endovenoso continuo a razón de 10 a 20 UI en cada frasco de solución salina normal o solución Ringer.

Tratamiento del aborto completo

Después de expulsado el huevo, la conducta terapéutica se debe reducir al reposo y continuar con el empleo de ocitócicos para mantener la buena retracción uterina. Es prudente realizar profilaxis con antibióticos de amplio espectro (por ejemplo: 1 a 2 gramos de cefalosporinas por vía intramuscular).

Tratamiento del aborto incompleto.

Con el empleo de los fármacos que estimulan las contracciones uterinas, en general se logra la expulsión de grandes trozos de material retenido, no así de los pequeños, que suelen permanecer adheridos a su zona de implantación.

Si con el tratamiento ocitótico no se obtiene la evacuación completa, se impone una terapia más activa, que variará según sea la relación que mantienen los restos retenidos con la pared uterina.

Cuando la placenta ha quedado retenida, pero "asoma" por el orificio cervical, se la tomará con una pinza de restos (Lepage u otra), y mediante suave torsión se intentará desprenderla en su totalidad y extraerla (fig. 14-2).

En cambio, si permanece en el interior del útero y el orificio del cuello lo permite, se efectuará la *evacuación digital*, para lo cual se debe llegar hasta el sitio de su inserción, desprenderla y luego extraerla.

Si el orificio del cuello no es suficientemente permeable, se lo dilatará con bujías de Hegar. Estos procedimientos se realizan con apoyo anestésico.

Para extraer los restos pequeños adheridos es menester recurrir al *raspado uterino* o a la *aspiración* (con presión negativa) del contenido cavitario.

La evacuación de la matriz puede ser efectuada por el método de la *aspiración intrauterina*, particularmente en los casos de aborto infectado o mola hidatiforme.

Para su ejecución se emplea un aparato compuesto por una bomba aspirante, un frasco colector, varias cánulas de material plástico de 30 cm de longitud y de 4 a 15 mm de diámetro, y los tubos de conexión entre las partes. Las cánulas presentan en su extremo distal una ligera incurvación para su mejor adaptación a la cavidad uterina y una abertura de 2 a 3 cm de largo; en la parte proximal tienen un orificio que, al ser obturado por un dedo de la mano del operador, hacen que la aspiración producida por la bomba se transmita al extremo distal de la cánula (alrededor de 0,5 atmósfera).

Para proceder a la aspiración se siguen los mismos tiempos que para el raspado evacuador; pero en lugar de la cucharilla se introduce la cánula hasta el fondo uterino, y una vez obtenida la presión de succión, se la hace recorrer en el lapso de 20 a 60 segundos la cavidad uterina, extrayendo los restos ovulares. Este procedimiento, que se puede emplear en abortos de hasta tres meses, expone mucho menos a la apertura de vías para la infección y la perforación uterina.

Tratamiento del aborto febril o infectado

Mientras la cavidad uterina alberga restos embrionarios persiste el riesgo de hemorragia o de infección. Producida esta última, se manifestará en forma diversa, motivando variados cuadros clínicos que van desde la simple endometritis séptica hasta la gangrena uterina.

Como esas complicaciones son mucho más frecuentes en el aborto intencional, consideraremos su tratamiento al referirnos a éste.

Por otra parte, la *retención prolongada de restos ovulares* suele traer como consecuencia el establecimiento de cuadros anatomoclínicos particulares, resultantes de las modificaciones que experimentan:

1. Subinvolución decidual. La retención parcial de la decidua en el aborto incompleto, si no se produce su regresión completa o su ulterior desintegración, suele ocasionar *metrorragias persistentes*, a veces graves por su intensidad. En el examen histopatológico se comprueba que el endometrio en vías de restauración alberga *focos de células deciduales en estado degenerativo* y en relación con vasos superficiales dilatados; en un porcentaje elevado de casos se observan signos de inflamación.

Tratamiento. La evacuación uterina por raspado o evacuación en general termina con el problema, pero en los casos leves es conveniente el empleo de *estrógenos*, con la intención de hacer proliferar en forma adecuada la capa basal del endometrio.

2. Pólips placentarios. Son formaciones desarrolladas en el área placentaria, constituidas por una trama fibrinosa en cuyas mallas se hallan glóbulos rojos y blancos, mientras que en su base se reconocen restos placentarios (vellosidades coriónicas en diversos estados de conservación o elementos deciduales degenerados). Estas formaciones son *casi siempre pediculadas*, poco voluminosas, de color rojo oscuro y de superficie discretamente irregular. Si bien distienden la cavidad uterina, sólo cuando alcanzan un volumen mayor pueden dilatar y ocupar el conducto cervical y visualizarse por el examen con el espéculo.

Es probable que el resto placentario retenido, de superficie irregular, sirva de elemento formador del polípico.

Clinica. Se manifiesta por *metrorragias* de duración e intensidad variables. En el examen, el útero se encuentra engrosado, en subinvolución. La paciente puede presentar un estado subfebril o febril por la infección séptica agregada.

Tratamiento. Igual que el del aborto incompleto.

ABORTO PROVOCADO

Es el que se produce, *no por influencias biológicas de carácter espontáneo*, que interfieren el natural desarrollo, sino por *inducción voluntaria*, mediante recursos de la más variada índole.

El aborto provocado, siendo un procedimiento "contra natura", tiene connotaciones *religiosas, psicológicas, legales, filosóficas y éticas*.

Según sus motivaciones, se lo puede dividir en: a) aborto terapéutico; b) aborto eugénico, y c) aborto voluntario, criminal o ilegal.

Los dos primeros se practican excepcionalmente, puesto que en la actualidad la buena conducción clínica y terapéutica de las afecciones que otra vez eran motivo de gran preocupación, redujo en forma notable esas indicaciones.

En cambio, el aborto provocado, que se practica con *enorme frecuencia*, es el que se realiza al margen de lo legal y, a su vez, el que proporciona el mayor número de complicaciones graves.

Técnicas

Los procedimientos ideados a lo largo del tiempo para interrumpir la gravidez han sido numerosos, pero fueron abandonados en su mayoría, ya sea por su escasa eficacia o por su peligrosidad. Si bien todavía se emplea la vía oral, con el suministro de sales de quinina o derivados del cornezuelo de centeno, dada

su acción problemática las preferencias se han volcado hacia los procedimientos de acción local. Se ha buscado obtener la muerte ovular instilando en el útero sustancias tóxicas, antisépticos, soluciones jabonosas, etc., o bien lesionando el huevo con la introducción del histerómetro u otros objetos. Por otros medios, tales como la colocación intracervical de tallos de laminaria durante 24 horas o la introducción de sondas de goma, se intenta estimular las contracciones uterinas y la ulterior expulsión del huevo.

Pero es indudable que cuando la interesada recurre a manos expertas, el raspado evocador de la cavidad uterina es el procedimiento más usado; en los últimos tiempos, la aspiración intrauterina va ganando adeptos.

Cuando el embarazo se halla en el 4º mes o más, teniendo en cuenta el peligro que representan los métodos citados, se recurre a las inyecciones intrauterinas de formol o de soluciones salinas hipertónicas por vía transabdominal, o a la aplicación de prostaglandinas (E1, E2) por vía oral o transvaginal. Recientemente los ingleses han utilizado un antiprogestágeno, el RU 486 (mifepristona), con éxito para inducir aborto a edades gestacionales variables.

Complicaciones

En el aborto espontáneo y en los efectuados excepcionalmente por indicación médica, las complicaciones son muy raras; en cambio, cuando lo es por motivos ilegales, como sucede en la gran mayoría de los casos, ya sea por la poca idoneidad de los ejecutantes o por no haberse tomado los recaudos necesarios, las complicaciones son harto frecuentes y a veces de extrema gravedad. Las más comunes están vinculadas con diversos factores que actúan aisladamente o mancomunados. Ellas son:

1. *Hemorragia.* Es la que impresiona más a la paciente, pero no la que ocasiona mayor letalidad. Su causa más común es la retención de restos ovulares; en menor escala también la pueden producir lesiones traumáticas, inercia uterina, infecciones o trastornos de la coagulación sanguínea.

2. *Intoxicaciones o lesiones por acción cáustica.* La innumerable cantidad de sustancias químicas empleadas con fines abortivos, administradas por vía oral o parenteral o vaginal, motivan con frecuencia lesiones de gravedad variable en órganos de vital importancia. Cuando se las aplica *localmente* (instilación de soluciones cáusticas, detergentes, etc.) pueden determinar importantes lesiones de orden general, por absorción masiva del tóxico, así como producir serios daños en los tejidos vaginales, uterinos o de la vecindad (depósito de cristales de permanganato de potasio en la vagina, inyección de formol o de soluciones hipertónicas salinas en el parénquima uterino por error de técnica, etcétera).

3. *Lesiones traumáticas.* Con la colocación de laminarias, bujías y sondas, o aun con el histerómetro,

pero de preferencia durante el raspado evacuador, puede producirse la *perforación uterina*. Tratándose de un raspado, se corre el riesgo de continuar con la maniobra por inadvertencia y herir seriamente los órganos vecinos dando lugar a hemorragias o peritonitis graves. Otras veces las secuelas del raspado excesivo son de orden local: las simequias uterinas.

4. *Infección*. Es la responsable de la mayoría de los casos de *muerte materna posaborteda*. Es producida por los gérmenes llevados a la cavidad uterina con las maniobras instrumentales y favorecida por la presencia de restos ovulares necróticos y de sangre coagulada.

Las manifestaciones anatomoclínicas del proceso infeccioso están relacionadas con el agente microbiano, lo que condiciona los tipos más característicos.

a) *Infección piógena* (gérmenes gram-positivos). Es la más común en el aborto provocado, responsable de la típica infección séptica que, desde la puerta de entrada, por lo general el endometrio, ocasiona en forma progresiva *endometritis*, *miometritis*, *anexitis*, *pelviperitonitis*, *celulitis pelviana*, etcétera.

b) *Infección por gérmenes gramnegativos o por anaerobios*. Es provocada de preferencia por *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris* y *Aerobacter aerogenes*, o por *Clostridium welchii* o *Clostridium perfringens*. Estos gérmenes pueden producir infecciones de escasa importancia o, exacerbando su agresividad, ocasionar la muerte de la paciente.

Dentro de la variedad de cuadros clínicos, los más graves (provocados casi siempre por *C. perfringens*) suelen empeorar acentuadamente por la aparición de dos síndromes que deterioran aún más el estado general ya muy comprometido: el *shock* y la *insuficiencia renal aguda*.

El proceso se inicia con intenso escalofrío y temperatura por lo general muy elevada, seguidos de náuseas, vómitos y a veces diarrea, hipotensión arterial muy pronunciada, pulso filiforme y taquicárdico, disnea, dolores generalizados, obnubilación mental, alteración de los reflejos, etcétera.

En el examen genital se comprueba flujo sanguinolento y maloliente; el útero se halla aumentado de volumen, reblandecido y algo doloroso. Cuando la infección lleva a la *gangrena uterina*, la presencia de gas da al tacto la sensación de crepitación. Los anexos habitualmente no se hallan comprometidos.

Si la infección no es excesivamente grave como para conducir con rapidez a la muerte, o ha sido atemperada por el tratamiento, se asiste a la instalación de dos fases evolutivas. A pocas horas de iniciado el cuadro séptico aparece en la escena el llamado *síndrome icterohemorrágico* o *síndrome de Mondor*, caracterizado por intensa anemia normocítica (2.500.000 eritrocitos por mm³ aproximadamente) e hipocrómica (tenor de hemoglobina alre-

dedor del 5%), de tipo regenerativo; leucocitosis inicial de 30.000 a 40.000 por mm³, fórmula desviada hacia la izquierda y plaquetopenia. La hemólisis intensa se pone de manifiesto en:

a) la sangre, por *hemoglobinemia* (el suero se muestra enrojecido);

b) la orina, por *hemoglobinuria* (orina escasa, fuertemente teñida de color rojo vinoso o caoba);

c) la piel, por *ictericia acentuada*, de color bronceado. Es frecuente la observación de fuliginosidades en los labios.

Además son de notar la uremia elevada y la hiperpotasemia; y en la orina, la presencia de *albúmina*, *cilindros hialinos y granulosos* y *hematies*, y la ausencia de sales y pigmentos biliares.

A poco de iniciada la toxíinfección es de temer la aparición de una *complicación de suma gravedad*, la *insuficiencia renal aguda*. Las toxinas microbianas determinan lesiones histológicas gravísimas en los túbulos renales (nefrosis del nefrón distal), que pueden ser provocadas por el colapso circulatorio.

La acción de las toxinas (necrosante, inotrópica y neurotópica) se ejerce en todos los órganos con mayor o menor intensidad, como lo evidencian las *insuficiencias hepática y suprarrenal*, las *hematemesis*, *melenas*, *epistaxis*, *neuritis*, *miosis*, *artralgias*, *alteraciones sanguíneas* (*trombosis*), etc.

El bacilo *perfringens*, causante de la mayoría de los casos, debe ser investigado en el flujo o en los restos embrionarios que se desprendan, donde casi siempre se lo halla, y además en hemocultivos y urocultivos, donde se lo detecta con menor frecuencia.

Tratamiento de las complicaciones. Estará orientado a neutralizar los efectos de los agentes que condicionan las complicaciones.

a) *Anemia aguda*. La reposición de sangre se logra con la *transfusión*, pero antes o coincidentemente debe obtenerse la *hemostasia* mediante una evacuación uterina completa por raspado u otros procedimientos, según la edad del embarazo.

b) En presencia de un traumatismo grave, como la perforación uterina, resulta indispensable mantener una vigilancia estrecha; al primer indicio de complicación se procederá a la *exploración laparotómica* para determinar el tipo y la extensión de las lesiones, así como su adecuado tratamiento.

Naturalmente, los problemas se irán sumando si el accidente no fue reconocido a tiempo y el agente agresor causó lesiones ya de por sí graves.

c) Cuando las lesiones son de carácter *químico*, es de fundamental importancia averiguar *cuál fue la sustancia empleada* a fin de poder actuar rápida y específicamente para proteger el estado general y evitar la destrucción del órgano.

d) Los procesos infecciosos deben ser vigilados cuidadosamente, puesto que son los que acarrean las consecuencias más graves. *La causa de casi todas las muertes por aborto es la infección*. Ante esta even-

tualidad se tomarán en cuenta diferentes elementos para evaluar su peligrosidad: 1) fiebre; 2) caracteres de las secreciones; 3) tensión arterial; 4) estadio hematológico y 5) diuresis.

Si la sepsis hace su aparición, se tratará de identificar el germen y conocer su sensibilidad frente a los antibióticos y quimioterápicos con el *antibiograma*; mientras tanto, se luchará contra ella mediante la administración de *antibióticos de amplio espectro en esquema triple*, y luego, a las 6-12 horas siguientes, se procederá a la *evacuación del útero* recurriendo al raspado o la aspiración de la cavidad.

De esta manera, la posible diseminación de gérmenes consecutiva a la apertura de vasos por el raspado será en gran parte bloqueada.

En los casos de extrema gravedad (síndrome de Mendor) la acción terapéutica tiene por finalidad: 1) eliminar el foco séptico lo más pronto posible; 2) neutralizar las toxinas circulantes, y 3) combatir los efectos de las alteraciones orgánicas resultantes de la toxinfección.

Como los restos embrionarios retenidos son el foco donde pululan los gérmenes infectantes y la fuente de difusión de toxinas, su supresión es imprescindible. Sobre este particular no hay discrepancias, *pero sí en cuanto al procedimiento*. Los partidarios de la eliminación inmediata propugnan la histerectomía no bien la bacterioscopía demuestre la presencia de *Clostridium perfringens*, sin esperar el resultado de los cultivos. No reparan ni en la edad ni en la paridad de la paciente; consideran que la gravedad aumenta hora a hora, y que por lo tanto no se debe esperar. Otros estiman que el *raspado evacuador, hecho con la debida prudencia, protegido por la administración previa de antibióticos*, es el método aconsejable. En nuestro país, las preferencias se vuelcan en este último sentido. Como no es admisible perder tiempo esperando que llegue el resultado del antibiograma, se procederá en tanto a suministrar grandes dosis de antibióticos; por ejemplo: penicilina, 4 a 6 millones cada 4 horas por vía endovenosa más un aminoglucósido: 80 mg cada 6 a 8 horas, y agregando una antitetánica.

Una vez conocido el antibiograma, se procederá en consecuencia.

Si se dispone de *antitoxina perfringens*, en caso de ser éste el germen causal, se la inyectará por vía endovenosa en dosis de 50.000 unidades o más, diariamente hasta la desaparición de la hemoglobinemía. También puede recurrirse a la vía intramuscular con las mismas dosis. De no obtenerse la antitoxina *perfringens*, se puede emplear la antitoxina polivalente para la gangrena gaseosa.

En el curso de la enfermedad, si la *presión arterial* desciende más de lo aceptable (colapso vascular), se recurrirá a la *noradrenalina al 1%*, suministrada por goteo endovenoso en 1.000 ml de solución de dextrosa al 5%, y a los corticosteroides.

El *equilibrio electrolítico* se controlará con frecuen-

cia recurriendo al *ionograma*. Si se instala la anuria o la oliguria pronunciada, la paciente deberá ser sometida a *dialisis extrarrenal*, utilizando el riñón artificial cuando la uremia llegue a 1,5-2 g y el potasio no alcance los 6 mEq por litro.

En resumen, se trata de un cuadro gravísimo y frecuentemente mortal, que debe manejarse en terapia intensiva por personal con experiencia en estos problemas; si no se logra detener la evolución del mismo, la paciente debe ser histerectomizada de inmediato.

RETENCION DEL HUEVO MUERTO POR TIEMPO PROLONGADO

Por lo común, una vez producida la muerte del embrión o del feto, su expulsión tiene lugar dentro de un plazo que no supera las 4-6 semanas. Si ello no ocurre y persiste por más tiempo sin ser eliminado, se designa a esta circunstancia con el nombre de *huevo muerto y retenido (missed abortion)*.

Sus características son las siguientes:

- Detención del desarrollo ovular, dato que revela el examen genital.
- Desprendimiento parcial del huevo.
- Hemorragia en la zona de implantación ovular y coagulación intrauterina.
- Transformación del huevo por la sangre extravasada.

Según la prolongación del proceso y la cantidad de sangre depositada alrededor del huevo, se distinguen varios tipos anatomo-patológicos de huevos retenidos:

- Mola hemática*. El huevo colapsado se halla rodeado de sangre coagulada.
- Mola carnosa*. Se la denomina así por el color salmónido que presenta el huevo.
- Mola atrófica o seca*. Atrofia placentaria. Predominan los depósitos fibrinosos sobre los sanguíneos, lo que da al huevo un color grisáceo.
- Mola pétrea*. Cuando además se depositan sales calcáreas.
- Hematoma de Breus*. Caracterizada por hematomas focales subamnióticos. Al corte se comprueba la superficie irregular de la cavidad amniótica dada por la presencia de los citados hematomas; el embrión, de escaso desarrollo, es de tipo "ciliñdrico", por la falta de desarrollo de los miembros, y su longitud no excede los 2 cm.

Sintomatología. No traduce con claridad el proceso en cuestión. En general, después de varias semanas de atraso menstrual se presentan pequeñas metrorragias, dolores pélvianos, etc., que hacen presumir una "amenaza" de aborto. Posteriormente los síntomas generales de embarazo se atenúan y luego desaparecen (náuseas, vómitos, etc.), lo mismo que sus manifestaciones objetivas (urgencia mamaria, color de las mucosas genitales, etc.). Pero el proceso abortivo se

atenúa, las metrorragias de escasa cantidad pueden persistir o continuar la amenorrea. Al tacto se percibe el útero de consistencia firme, poco aumentado de volumen, menor que el correspondiente a la edad del embarazo. Las pruebas de la gravidez se negativizan.

En casos muy poco frecuentes (cuando la inserción placentaria es baja) pueden producirse hemorragias copiosas.

Diagnóstico. No es fácil, particularmente si no se tuvo el conocimiento previo del estado gravídico.

La ecografía constituye el primer método complementario de diagnóstico a utilizar. No es, para esta situación, demasiado sensible, pero es inocuo y de bajo costo.

Cuando ha transcurrido más de un mes de retención ovular, debe tomarse en cuenta la posibilidad (10%) de que la sangre materna pierda su capacidad de coagular por el descenso del nivel de fibrinógeno, lo que determina una *hipofibrinogenemia* o *afibrinogenemia*. Por tal motivo, para evitar los serios problemas que ello puede acarrear, se recomienda controlar semanalmente los niveles de fibrinógeno desde la segunda semana de la muerte fetal. Cuando la cantidad de fibrinógeno desciende a menos de 200 mg/100 ml se debe proceder a la evacuación uterina.

Etiopatogenia. Es desconocida. La fibra miometrial ha perdido su capacidad de respuesta contráctil y se muestra hipotónica aun después de la administración de ocitócicos.

En este estado puede persistir durante varios meses; posteriormente, la acción conjunta del aumento de volumen de la matriz por los hematomas intrauterinos y la recuperación espontánea de la contractilidad miometrial, o la sola acción de esta última, llevan a la eliminación del huevo retenido.

Tratamiento. Si la expulsión espontánea no se produce después de una prudente expectación, se intentará la dilatación cervical utilizando laminarias durante 12-24 horas, para luego completar la evacuación con raspado. Otra alternativa más moderna es la administración de prostaglandinas E1 y/o E2, por vía oral y/o transvaginal, en dosis variables. También se puede intentar la sensibilización de la fibra miometrial a los ocitócicos mediante la "estrogenoterapia". Se pueden emplear el benzoato de estradiol en dosis altas, de 10 mg diarios, durante 5 días, el valerianato de estradiol (10 mg) o el ciclopentilpropionato de estradiol (5 mg), de acción prolongada, una inyección semanal, *seguidos de la administración de ocitócicos*. En caso necesario se repetirá el tratamiento con intervalo de pocos días (hoy está en desuso). Después de dos o tres fracasos se deberá recurrir a la *evacuación digital o raspado de la cavidad uterina*.

En circunstancias especiales, de preferencia después de un raspado incompleto, quedan retenidas partes esqueléticas fetales, que con el correr del tiempo le-

sionan el endometrio y facilitan el desarrollo de una endometritis séptica con su secuela de metrorragias.

Luego de la expulsión casi siempre parcial del contenido uterino en estos casos, se impone el raspado evacuador complementario. Este raspado debe realizarse con prudencia dada la alta frecuencia de perforación debido a la dificultad de reconocer con la cureta que se ha llegado a la pared miometrial. Es usual que en esta situación la evacuación deba realizarse en más de un raspado. En caso de no expulsar el material, reblandecido el cérvix con estrógenos y permeabilizado el mismo con laminarias o por acción de prostaglandinas, se completa la dilatación con bujías de Hegar y se procede a efectuar el raspado evacuador con similares precauciones.

ABORTO HABITUAL O RECURRENTE

Se denomina aborto *habitual* o *recurrente* al de aquellas parejas que presentaron dos o más abortos seguidos. Sabiendo que hay un alto número de pacientes que presentan abortos "químicos", se reserva esta denominación para aquellas pacientes que presentan embarazos diagnosticados con β -HCG y con imágenes ecográficas positivas de embarazo.

Cuando consulta una pareja con antecedentes de abortos a repetición, se debe efectuar una evaluación completa de sus componentes identificando todos los factores conocidos hasta la actualidad que pueden ser causa de abortos en forma recurrente.

Malpas, en 1938, indicó una incidencia del 1% y postuló que en aquellas pacientes con aborto habitual, la posibilidad de lograr un embarazo de término era del 27%. Otros autores, revisando historias de pacientes con abortos recurrentes, señalaron que el riesgo de aborto es del 32 al 47% luego de tres pérdidas consecutivas. Este porcentaje se incrementa a mayor edad.

Se han utilizado algunos términos para describir la etiología, como el de "plasma germinativo defectuoso", pero tiene un significado escaso o nulo. Con los estudios citogenéticos efectuados a los abortos espontáneos, se detectó que cerca del 50% correspondía a embriones defectuosos, y que sólo el 7% podía asociarse a anomalías uterinas. Por otro lado, de las anomalías cromosómicas se vio que las más frecuentes se debían a errores del número de cromosomas resultantes de aberraciones durante la división meiótica de células germinales maternas o paternas. La segregación anormal de un cromosoma único puede resultar en un concepto con trisomía o monosomía, mientras que la falla de segregación de un complemento cromosomal completo puede producir triploidías. La tetraploidía o el mosaicismo pueden producirse como resultado de aberraciones durante las divisiones mitóticas iniciales de la cigota. Estas aberraciones numéricas de cromosomas en abortos se encuentran pese a un cariotipo normal en ambos progenitores. Cabe

destacar que algunas anomalías en el cariotípico paterno y/o materno, como lo son las traslocaciones, predisponen al desarrollo de embriones con cariotípicos patológicos, y es debido a la mala segregación y no disyunción de los cromosomas afectados. Lo que sí se sabe es que aquellas mujeres con antecedentes de abortos repetidos en el primer trimestre muestran un riesgo aumentado de tener embarazos posteriores con anomalías del cariotípico, por lo que estaría indicada la consulta genética.

Se han considerado muchos factores en la etiología del aborto habitual; sin embargo, solamente las anomalías cromosómicas y estructurales han sido implicadas en forma concluyente como factor causal. Otras causas asociadas son:

1. Las anomalías estructurales del útero (anomalías del conducto mülleriano han sido reconocidas como causa de fallas reproductivas, sobre todo las anomalías de fusión (útero tabicado, subseptado). El útero bícorne merece una mención especial, ya que merced a la ecografía de alta resolución se han podido detectar muchos casos de embarazos sin complicaciones a pesar de presentar esta variedad anatómica. Lo que se discute en la actualidad es si la paciente con esta alteración tiene mayor probabilidad de ser sometida a una operación cesárea por presentaciones fetales anómalas (pelviana, etc.), pero no si debe repararse la variante anatómica antes de un embarazo.

2. Los leiomiomas y las sinequias uterinas son anomalías estructurales asociadas a fracasos reiterados del embarazo.

3. Una disfunción tiroidea, en particular el hipotiroidismo, podría tener alguna implicancia.

4. Un cuerpo lúteo que no produce la suficiente cantidad de progesterona en las etapas iniciales del embarazo puede facilitar la pérdida del mismo.

5. Numerosas infecciones maternas han sido asociadas a los abortos habituales. El germen que actualmente se menciona como causal de aborto es el *Ureaplasma urealyticum*. Se deben efectuar cultivos endocervicales en todas las mujeres con antecedentes de dos o más abortos, y de ser positivos, se debe efectuar el tratamiento correspondiente antes de intentar un nuevo embarazo.

Por último, pero no menos importante, puede haber un factor inmunológico relacionado con los abortos recurrentes. Está siendo evaluado en la actualidad siguiendo dos cursos de investigación. Uno dirigido a la autoinmunidad y otro hacia la aloinmunidad.

En el primero se buscan anticuerpos autoinmunes relacionados con los abortos, como el factor lúpico (LES), las cardiolipinas, los anticuerpos antitiroideos, etc. Hay un síndrome, llamado antifosfolipídico, en el cual las cardiolipinas y el factor lúpico son positivos. Aumentan en pico durante el embarazo, provocando depósitos de antígeno-anticuerpo en los vasos que nutren al embrión y consumo de complemento (C3-C4) con producción de trombos en dichos vasos, lo

que lleva a hematomas y gestaciones detenidas. El tratamiento consiste en la administración de antiagregantes como ácido acetilsalicílico, 100 mg/día, anticoagulantes como la heparina y eventualmente corticoides en los períodos en que aumenta el consumo del complemento.

Con respecto a la aloinmunidad, se busca identificar los antígenos de histocompatibilidad (HLA) maternos y paternos. Habitualmente éstos son distintos, o al menos no se comparten la mayoría de los mismos. La implantación ovular produce una respuesta inmune en la madre (que reconoce como extraños a los antígenos del embrión provenientes del padre), secretando anticuerpos "protectores" que se unen a los antígenos para que ese "injerto" no sea rechazado. En los casos en los que la pareja comparte varios de estos antígenos (HLA), no se producirían estos anticuerpos "protectores", por lo que el aloinjerto (embrión) es rechazado y expulsado. El tratamiento en estos casos es discutido y en general muy costoso. Consiste en la administración de inmunoglobulinas a la madre en forma semanal asociada o no a corticoideoterapia. Otra opción, que ya se está dejando un poco de lado, es la transfusión de leucocitos de suero paterno a la mujer en un intento de sensibilizarla (con los antígenos paternos) para que luego produzca los anticuerpos "protectores". Su utilización está discutida, ya que no se conocen, por ejemplo, las implicancias inmunológicas que pueda tener sobre el organismo materno.

Conclusión

Las parejas abortadoras habituales o recurrentes deben ser estudiadas en forma previa a un nuevo intento, y exhaustivamente.

Se descartará:

1. Una alteración anatómica o estructural (examen físico, ecografía e histerosalpingografía).
2. Un proceso infeccioso (cultivos endocervicales en busca de gérmenes comunes, clamidia, micoplasma y sobre todo ureaplasma).
3. Una alteración hormonal (perfil tiroideo, fase lútea inadecuada).

4. Una alteración inmunológica autoinmune (búsqueda del factor lúpico, cardiolipinas, anticuerpos antitiroideos, etc.) o aloinmune (HLA de la pareja).

5. Un defecto genético en algún integrante de la pareja (evaluación del cariotípico, descartando sobre todo la presencia de una traslocación).

Una vez efectuada la evaluación completa se procederá, en los casos que así corresponda, al tratamiento adecuado.

En aquellas parejas en las cuales el resultado de la evaluación es negativo (todo normal), algunos utilizan un tratamiento empírico, sobre todo a base de progesterona, pero es investigacional y debe ser inocuo, tanto para la pareja como para el fruto de la concepción.

15 Embarazo ectópico

Se habla de embarazo ectópico cuando el huevo fertilizado se implanta fuera de la capa endometrial del útero.

Se produce más a menudo en la trompa de Falopio, pero también en el ovario, entre las hojas del ligamento ancho, en el canal cervical o en cualquier lugar de la cavidad abdominal.

La frecuencia del embarazo ectópico ha experimentado un incremento en los últimos 20 años, y se ha estimado en 14,3 a 16 embarazos ectópicos por cada 1.000 embarazos informados. Esta frecuencia se relaciona con la edad materna, y se eleva con el aumento de la misma. También se modifica de acuerdo con la población estudiada; así, la de raza negra tiene una frecuencia mucho mayor que la de raza blanca.

La tasa de mortalidad varía según los autores, pero es de aproximadamente 4,9 por 10.000 embarazos ectópicos. Esta tasa también es mayor en las mujeres de raza negra. En la actualidad, con los métodos diagnósticos y terapéuticos disponibles la tasa de mortalidad tiende a disminuir, pero se eleva la tasa de morbilidad.

La frecuencia del embarazo ectópico también se incrementa luego de un embarazo ectópico anterior, de modo que este riesgo se elevaría de un 10 a un 25%.

Localización

La localización más frecuente es en la ampolla tubaria, con un 93%; de estos casos, las dos terceras partes se ubican en la luz de la ampolla y el tercio restante entre la serosa y la muscular. El porcentaje de los embarazos ectópicos en los distintos sitios se muestra en la figura 15-1.

Etiología y factores de riesgo

Mediante un estudio de control de población se evaluó la asociación del embarazo ectópico con factores de riesgo potenciales, de los cuales hay cuatro fuertes e independientes: 1) utilización de dispositivo intrauterino con progesterona; 2) historia previa de infertilidad; 3) historia de enfermedad inflamatoria pélvica, y 4) cirugía tubaria previa (tuboplastia, salpingectomía o esterilización tubaria).

Aparte de estos cuatro factores, se pueden agregar otros factores que poseen un riesgo aumentado, tales como: 5) cirugía abdominal o pelviana previas; 6) apendicitis aguda; 7) aborto inducido; 8) exposición uterina al dietilestilbestrol; 9) otras causas.

Utilización actual de DIU. Es el caso de DIU con progesterona, útero expuesto al dietilestilbestrol. Produciría una movilidad tubaria alterada secundaria a modificaciones en la concentración de estrógenos y progesterona, porque cambiarían el número y la afinidad de receptores adrenérgicos en la musculatura uterina y tubaria.

Historia previa de infertilidad. El riesgo de embarazo ectópico aumenta luego de: a) inducción de la ovulación; b) transferencia embrionaria intratubárica (GIFT); c) fecundación in vitro (FIV).

Por estos dos últimos aumenta especialmente la incidencia de embarazo heterotópico y embarazos abdominales y cervicales.

Historia de enfermedad inflamatoria pélvica. La relación entre enfermedad inflamatoria pélvica, obstrucción tubaria y embarazo ectópico está bien documentada. La incidencia de obstrucción tubaria aumenta con los episodios sucesivos de enfermedad inflamatoria pélvica: 15% luego de un episodio, 35% luego del segundo y 75% luego de un tercer episodio.

La *N. gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis* son los dos microorganismos más frecuentemente asociados con la salpingitis aguda, menos a menudo es causada por *Mycoplasma hominis*, *Bacteroides fragilis* y estreptococo β hemolítico.

Debido a la salpingitis se produciría la aglutinación de pliegues arborescentes de la mucosa tubaria por lo cual se disminuiría la luz de la misma.

Cirugía tubaria previa. Se ha comprobado que la tasa de embarazo ectópico se eleva luego de la fimbrioplastia, la salpingólisis, la ovariólisis, la salpingectomía o la esterilización tubaria.

Dentro de este ítem se encuentran las pacientes que han experimentado un embarazo ectópico previo, con un riesgo más elevado de recidiva; este riesgo está relacionado con la enfermedad tubaria subyacente y con el procedimiento quirúrgico realizado. El riesgo de recidiva luego de una salpingectomía es del 15%.

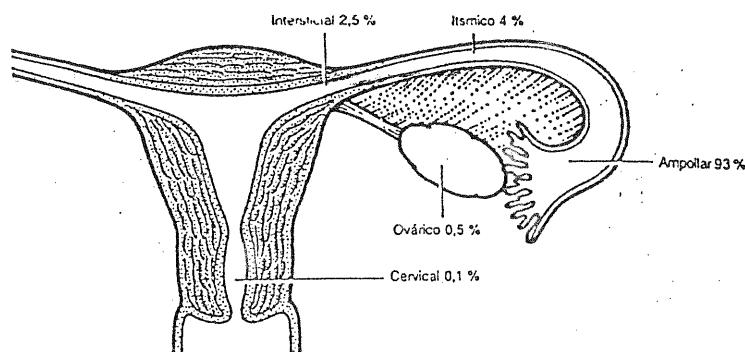


Fig. 15-1. Localización de los embarazos ectópicos.

Cirugía abdominal o pelviana previas. Una consecuencia de estas cirugías son las adherencias peritubáricas, que se tratarán en el punto siguiente.

Apendicitis aguda y aborto inducido. En general, luego de una infección postabortedo o puerperal, de cuadros de apendicitis o de endometriosis, o de una cirugía abdominal o pelviana, se desarrollan adherencias peritubáricas que predisponen al embarazo ectópico.

Se ha comprobado que la lisis de adherencias peritubáricas y periováricas, cuando no son excesivamente grandes, puede producir una tasa elevada de embarazos intrauterinos y una disminución de los embarazos ectópicos.

Otras causas. Anomalías embrionarias de la trompa. Son raras. Por ejemplo: divertículos, aberturas accesorias o hipoplasia.

Tumores que distorsionan la trompa. Es el caso de miomas o masas anexiales.

Tabaquismo. Podría alterar la motilidad ciliar y la implantación del blastocito, o modificar el número y la afinidad de receptores adrenérgicos.

Endometriosis. Predispone a adherencias peritubáricas. Los focos de endometriosis aumentarían la receptividad de la mucosa tubaria al óvulo fecundado.

Los factores etiológicos pueden resumirse en la tabla 15-1.

Tabla 15-1. Factores etiológicos de los embarazos ectópicos

A. Trompas normales

- Transmigración de un huevo
- Ovulación o transporte tubario tardío
- Regurgitación del huevo
- Blastocistos con anomalía cromosómica

B. Trompas anormales

- Daño infeccioso
- Defectos del desarrollo
- Cirugía tubaria

Diagnóstico

Signos y síntomas. Los signos clásicos son: 1) hemorragia menstrual irregular; 2) dolor abdominal, y 3) masa anexial dolorosa.

Hemorragia menstrual irregular. Ocurre luego de la falta de un período o menstruación previa, muy escasa. Es usual entre las semanas 6^a y 8^a, a partir de la fecha de la última menstruación.

Dolor abdominal. Es del tipo cólico intermitente y a menudo luego de una maniobra de Valsalva o del coito. Puede asociarse a síncope y es seguido de una irradiación a los hombros o al cuello, por la irritación diafragmática debida a una hemorragia intraperitoneal, que puede representar o no una rotura de la trompa. El dolor intenso a la palpación abdominal y en el examen vaginal, especialmente con la movilización del cuello, se demuestra en un gran porcentaje de pacientes que presentan un embarazo ectópico roto o de rotura inminente.

También puede no existir dolor abdominal, sino solamente atraso menstrual. Puede haber o no signos asociados al embarazo, tales como náuseas, vómitos, sensibilidad mamaria y/o sensación de letargo.

Masa anexial. Se la puede palpar en el 20% de las mujeres aproximadamente, a menudo de consistencia blanda y elástica. Es casi siempre posterior o lateral al útero.

Otros signos y síntomas incluyen:

Atraso menstrual. El hecho de que no haya faltado un período menstrual no excluye el diagnóstico, pues la mujer pudo confundir la hemorragia uterina común en el embarazo ectópico con un período menstrual verdadero. Es de buena práctica interrogar a la paciente sobre el último período menstrual en lo que respecta a momento de iniciación, duración y cantidad de la hemorragia.

Alteraciones uterinas. Por la acción de las hormonas placentarias, el útero crece de una manera igual como si fuera un embarazo intrauterino, durante los primeros tres meses.

Tensión arterial y pulso. Varían según la magnitud de la hemorragia. Si es moderada, puede no haber cambios u observarse una ligera elevación de la TA, o bien una respuesta vasovagal con bradicardia e hipotensión.

Temperatura. Temperaturas mayores de 38°C son raras en ausencia de infección. El dato es útil para hacer el diagnóstico diferencial entre una rotura de embarazo ectópico y una salpingitis aguda.

Examen físico. Incluye una determinación cuidadosa de los signos vitales de la paciente y un examen de abdomen y pelvis.

El abdomen puede estar tenso, con o sin signo de rebote. El útero tiene un tamaño semejante a lo que sería un embarazo intrauterino. Se puede palpar una masa anexial en el 20% de los casos.

Cuando se produce la ruptura de un embarazo ectópico con hemorragia intraabdominal, la paciente muestra taquicardia e hipotensión. El abdomen se encuentra distendido y con tendencia al signo de rebote.

Si se sospecha un embarazo ectópico se debe tener la precaución, en el examen pelviano, de evitar la presión excesiva ya que potencialmente puede provocar una ruptura intraabdominal.

Laboratorio. *Hemoglobina y hematocrito.* Luego de una hemorragia el volumen sanguíneo es re puesto lentamente por hemodilución, por lo cual en un primer momento el hematocrito puede mostrar, lo mismo que la hemoglobina, sólo una ligera reducción. Estos parámetros, en cambio, si son válidos para el seguimiento de la paciente internada, con el fin de valorar la pérdida sanguínea luego de horas de producida la hemorragia.

Leucocitosis. El recuento de leucocitos varía en el embarazo ectópico complicado. En el 50% de los casos se mantiene dentro de valores fisiológicos, mientras que en el 50% restante experimenta aumentos que pueden dificultar el diagnóstico (ver más adelante Diagnóstico diferencial).

Gonadotrofina coriónica humana. La investigación puede hacerse en orina o en suero.

Las pruebas urinarias de embarazo son de baja sensibilidad y permiten diagnosticar solamente el 50-60% de las pacientes portadoras de un embarazo ectópico. Con el método de enzimoinmunoensayo (ELISA) puede alcanzarse el 90-96% de resultados positivos.

Dentro de las pruebas de β -HCG en suero, la determinación por radioinmunoensayo (RIA) es el método más preciso, dado que permite detectar prácticamente cualquier embarazo, incluso antes de que se hayan producido cambios patológicos en la trompa de Falopio.

Los niveles de β -HCG se correlacionan con la edad gestacional. Durante las primeras seis semanas de atras menstrual, los niveles séricos se incrementan en forma exponencial. Así, a lo largo de este tiempo, la duplicación de la β -HCG es relativamente constante con respecto a los valores iniciales. Después

de la 6^a semana de gestación, cuando los niveles de β -HCG se encuentran entre 6.000 y 10.000 mUI/ml, el ascenso se hace más lento y no tan constante. Cuando los niveles de β -HCG son bajos (por debajo de 1.000 mUI/ml), el valor absoluto es menos útil para diferenciar un embarazo intrauterino precoz de una gestación potencialmente extrauterina.

Así, para compensar estos valores bajos de la gestación precoz, se desarrolló el concepto de la duplicación del tiempo (DT), que proporciona una determinación del tiempo necesario para obtener el doble de β -HCG en valor absoluto. La DT para una gestación precoz en el primer trimestre fue calculada en alrededor de 2 días.

Disponiendo de valores seriados de β -HCG, un patrón descendente puede establecer el diagnóstico definitivo de un embarazo no viable. Hay que tener en cuenta que una elevación lenta (meseta) puede representar un embarazo intrauterino aún viable. Una caída en el valor cuantitativo de una o más de las muestras seriadas permite hacer un diagnóstico concluyente de embarazo no viable y autoriza al especialista a intervenir, si está indicado, para localizar en forma más precisa el embarazo. Es probable que una caída lenta represente un embarazo ectópico, mientras que una caída rápida sólo raramente está asociada a esta eventualidad.

Progesterona sérica. Con el fin de mejorar la capacidad diagnóstica de un embarazo ectópico sobre la base de una determinación hormonal única, se intentó medir los valores séricos de progesterona.

En general, la progesterona sérica en pacientes con un embarazo ectópico es un poco más elevada que la de un embarazo intrauterino. Una progesterona sérica menor a 5,0 ng/ml es altamente sugestiva de embarazo anormal, pero no es 100% predictiva.

Creatininas. Aumentaría en todas las pacientes portadoras de un embarazo ectópico cuando se las compara con pacientes con un aborto o un embarazo intrauterino.

SP1. Es una glicoproteína producida por el sinciotrofoblasto. Se usa como valor de corte una concentración de 2 ng/l para el diagnóstico de embarazo.

CA125. Es una glicoproteína. Aumenta en el primer trimestre del embarazo y retorna a niveles normales en el 2^o y 3^o trimestre. Todavía no se ha establecido una correlación significativa con el embarazo ectópico.

AFP (alfa fetoproteína). Se encuentra elevada en el embarazo ectópico. En combinación con otros marcadores, como por ejemplo la β -HCG y la progesterona, tiene una especificidad del 98,5% y una precisión del 94,5% en la predicción del embarazo ectópico.

Ecografía. El advenimiento de esta técnica permitió establecer el diagnóstico temprano tanto de un embarazo intrauterino como extrauterino. Un exa-

men completo incluye el empleo de la ecografía transvaginal y la transabdominal.

La utilización de la *ecografía transabdominal* definió una tríada diagnóstica compatible con embarazo ectópico: 1) útero vacío; 2) masa anexial, y 3) líquido en el fondo de saco.

Pero con frecuencia este método no permite detectar un embarazo intrauterino precoz debido a las limitaciones de la resolución, con lo cual no era posible diagnosticar embarazos pequeños de 5 a 7 semanas. A esto se le agrega la imagen de "seudosaco", es decir, la combinación de endometrio decidual y coágulo sanguíneo que forma una estructura anular dentro de la cavidad uterina y que se observa después de las 7-8 semanas. Morfológicamente, la identificación del signo del doble saco decidual es el mejor elemento para diferenciar entre un saco verdadero y un seudosaco. El doble saco constituido por la decidua capsular y la decidua parietal se ve como dos sonidos ecogénicos concéntricos separados por un espacio hipoeccogénico.

Estos problemas pudieron solucionarse con el adventimiento de la *ecografía transvaginal*, la cual, a través de un aumento del poder de resolución, se transformó en una técnica más sensible y específica para el diagnóstico del embarazo ectópico. Así, con la ecografía transabdominal el saco puede identificarse a las 5 semanas, plazo que disminuye a 4 semanas con la ecografía transvaginal. La identificación de ambos ovarios permite al operador excluir procesos como quistes ováricos o endometriomas y detectar directamente la enfermedad tubaria. Los hallazgos comunes en la ecografía transvaginal son:

1) anillo tubárico: se define como una estructura extraovárica redondeada de 1 a 3 cm que consiste en

un anillo de tejido ecogénico alrededor de un centro hipoeccogénico. Esto en ocasiones no se ve si la trompa está rota, mientras que a veces es posible visualizar un embrión o una estructura embrionaria dentro del anillo tubárico.

2) líquido en el fondo de saco, que puede ser homogéneo o con partículas.

La ecografía transvaginal permite hacer un diagnóstico precoz y específico de embarazo intrauterino cuando: a) identifica un saco gestacional de 1-3 mm o mayor; b) este saco se halla colocado excéntricamente en el útero y rodeado por una reacción decidual coriônica; c) la existencia de un polo fetal dentro del saco gestacional certifica el diagnóstico, más si se acompaña de actividad cardíaca.

Si el diagnóstico no es posible, se pueden repetir en forma seriada los estudios ecográficos con las valoraciones cuantitativas de β -HCG.

Cuando se diagnostica un embarazo en una mujer hemodinámicamente estable en quien se sospecha un embarazo ectópico, el manejo del caso se basa en determinaciones cuantitativas seriadas de β -HCG y ecografías abdominales o vaginales. De acuerdo a ello hay cuatro posibilidades clínicas, que se exponen en la tabla 15-2.

Culdocentesis. Es una técnica simple que debe practicarse cuando se comprueba en el saco de Douglas la existencia de una colección líquida que conviene investigar. Para ello se expone el cuello uterino con un espéculo; hecha la antisepsia, se toma el labio posterior con una pinza erina y se lo tracciona hacia la sínfisis pública para presentar en toda su amplitud el fórnix posterior. Previa anestesia local, se lleva a cabo la punción mediante una jeringa con aguja larga. Se introduce en el Douglas a través del

Tabla 15-2. Criterios de evaluación ante la sospecha de un embarazo ectópico

β -HCG (mU/ml)	<i>Ecografía transabdominal</i>	<i>Ecografía transvaginal</i>	<i>Interpretación</i>
> 6.000 1.000-2.000	Saco intraútero —	— Saco gestante intraútero	Embarazo normal Embarazo normal
> 2.000	—	Utero vacío	Alta probabilidad de embarazo ectópico
< 2.000		Utero vacío	Curva de HCG Su aumento exponencial sugiere embarazo normal. Niveles que disminuyen o que aumentan < 50% en 48 horas excluyen embarazo normal.

fórmix siguiendo una dirección paralela a la cara posterior del útero, para evitar de esta manera una posible lesión del intestino.

De la punción se puede obtener:

1) *Líquido seroso*. Si es claro, se debe generalmente a la existencia de ascitis; si en cambio es turbio, es probable que se trate de un proceso inflamatorio peritoneal.

2) *Líquido serohemático*. Con frecuencia acompaña a una neoplasia maligna ovárica o a un tumor ovárico con pedúculos torcidos.

3) *Sangre*. Si es roja y escasa (menor de 2 ml), puede provenir de la punción de un vaso vaginal. Si la cantidad es mayor y coagula lentamente, indica una hemorragia reciente. Si es oscura y con pequeños coágulos, denota una hemorragia de más tiempo de evolución, ocasionada casi siempre por un embarazo ectópico complicado y más raramente por una rotura folicular. También la obtención de líquido que contiene fragmentos de coágulos viejos o líquido hemático que posteriormente no coagula, es compatible con el diagnóstico de hemoperitoneo debido a un embarazo ectópico.

4) *Pus*. Se debe realizar un examen bacteriológico, para la identificación del germen causal.

La culdocentesis puede no dar resultados satisfactorios en mujeres con salpingitis y peritonitis pélvica previas, debido a la posibilidad de que el fondo de saco esté obliterado. Por tanto, el hecho de que no se obtenga sangre del fondo de saco no excluye el diagnóstico de hemoperitoneo ni la presencia de un embarazo ectópico, se haya producido o no rotura.

Laparoscopia. Constituye un método de valoración visual de las enfermedades pélvicas, incluyendo el embarazo ectópico. Se lo verá con detalle más adelante, cuando se hable del tratamiento, pero a modo de adelanto puede señalarse que sus ventajas son: 1) permite establecer el diagnóstico definitivo; 2) constituye una vía concurrente para retirar una masa ectópica mediante laparoscopia operatoria, y 3) sirve de vía directa para injectar quimioterápicos en la masa ectópica.

Diagnóstico diferencial

Lamentablemente, hay pocos trastornos en ginecología y obstetricia que se presten a tantos errores diagnósticos. Los procesos que con mayor frecuencia se confunden con este cuadro son:

1. **Salpingitis aguda.** Debe distinguirse de una rotura de embarazo ectópico. En la salpingitis existen síntomas previos y por lo general no hay falta menstrual. El dolor y la sensibilidad a la palpación suelen ser bilaterales. La masa pélvica también suele ser bilateral en el caso de la salpingitis, además de que ambos fondos de saco sean igualmente resistentes y dolorosos. Estos cuadros pueden confundirse cuan-

do una masa unilateral con salpingitis da lugar a la consideración de un embarazo ectópico infectado.

Los dos microorganismos que se asocian con más frecuencia a la enfermedad inflamatoria pélvica son *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*. Los criterios de diagnóstico son:

- 1) Dolor abdominal a la palpación directa.
- 2) Dolor a la movilización del cuello uterino.
- 3) Dolor durante la palpación de los anexos.

Ade más, deben encontrarse con dos o más de los siguientes hallazgos:

- 1) Temperatura bucal mayor de 38° C.
- 2) Leucocitosis $\geq 10.000 \text{ mm}^3$.
- 3) Cultivos positivos.
- 4) Pus en cavidad peritoneal.
- 5) Masas ocupantes en uno o ambos anexos.

Debido a la similitud de algunos síntomas, en todo cuadro hay que descartar la presencia de embarazo por determinación de β -HCG y ecografía.

2. **Aborto de embarazo intrauterino.** En este caso, la hemorragia es más profusa y cuando se presenta el shock por hipovolemia se produce en proporción a la hemorragia. El dolor en el aborto es ritmico y localizado en el hipogastrio, mientras que en el ectópico puede ser unilateral o generalizado. Además, el tamaño del útero es acorde con el atraso menstrual, el orificio cervical externo está dilatado y los anexos se encuentran libres.

3. **Rotura de un cuerpo amarillo o de un quiste folicular.** La hemorragia intraperitoneal suele ser difícil de diferenciar de un embarazo ectópico. El dosaje de β -HCG ayudará a establecer el diagnóstico preoperatorio.

4. **Torsión de un quiste o apendicitis.** En ambos casos, los signos y síntomas de embarazo, así como también el atraso menstrual, casi nunca aparecen. La masa formada por un quiste de ovario es clara y definida. El dolor de la apendicitis se localiza en un nivel más alto (punto de McBurney).

5. **Dispositivos intrauterinos.** El diagnóstico de un embarazo ectópico es más difícil en la paciente portadora de un DIU. El dolor pélvico espasmódico y la hemorragia suelen ser causados también por estos dispositivos. Además, en algunas mujeres el uso de DIU predispone a la inflamación unilateral de los anexos.

6. **Esterilización tubaria previa.** Ciertos informes señalan que cerca de un 15% de los embarazos producidos luego de una esterilización tubaria eran ectópicos. Si esa esterilización era practicada por laparoscopia con fulguración tubaria y electrocautero, la proporción subía al 50%.

Tratamiento

Cuando la ruptura tubaria determina el síndrome de hemorragia cataclísmica de Barnes, se suma al cuadro de shock la hemorragia interna. Los síntomas de shock se establecen bruscamente y mejoran con

el tratamiento apropiado, pero los que dependen de la hemorragia interna se van instalando progresivamente, según la intensidad de aquella, es de notar que algunas pacientes experimentan un shock intenso aún cuando la cantidad de sangre extravasada sea escasa, mientras que en otras sucede lo contrario.

Caracterizan al shock el enfriamiento corporal, la hipertensión arterial, los sudores fríos, el aumento y la superficialidad de la respiración, la facies ansiosa, la disminución de la sensibilidad y de la respuesta a los estímulos. La hemorragia interna se denuncia por la aceleración del pulso y la disminución de la presión, palidez de la piel, conjuntivas y mucosas, inquietud, sed, respiración profunda con sensación de falta de aire, desvanecimiento etcétera.

El control del sangrado es crítico, y una vez que el estado general haya mejorado mediante la transfusión de sangre, se practica la intervención quirúrgica, siendo de elección en estos casos la laparotomía, para efectuar la salpingectomía parcial o total y la inmediata ligadura de los vasos que sangran, obteniéndose así una muy rápida mejoría del estado vascular. En caso de un embarazo cornual, puede ser necesaria la histerectomía fúnica o total.

Como se vio al principio de este capítulo, la mayoría de los embarazos ectópicos se localizan en las trompas de Falopio, y el sitio más común es la ampolla tubaria. En los primeros tiempos la cirugía era necesaria para establecer el diagnóstico, pero con el advenimiento de la ecografía, y en especial de la ecografía transvaginal, en algunos casos se ha hecho posible el tratamiento médico. No obstante, la cirugía es el método más común de tratamiento del embarazo ectópico.

La *laparoscopia* significó un avance fundamental para evaluar la pelvis en su totalidad en el momento en que los síntomas indican una posibilidad de embarazo ectópico; además, se deja como alternativa última la laparotomía, pues con ella los días de internación aumentan y las complicaciones posoperatorias son mayores que con la laparoscopia.

Las ventajas aportadas por la laparoscopia en este terreno son las siguientes:

1. Se evita la laparotomía.
2. Acorta el tiempo de internación.
3. Reduce el tiempo posoperatorio de convalecencia.
4. Disminuye el costo global del tratamiento.
5. Tiene incisiones estéticas.
6. Disminuye la formación de adherencias postoperatorias.
7. Se puede evaluar la trompa contralateral.
8. Permite una evaluación exacta del estatus del embarazo.
9. Comprobación de una correcta hemostasia.
10. Evacuación de sangre y coágulos antes de terminar el procedimiento.

Debido a la diversidad y complejidad del embarazo ectópico, existen controversias acerca de cuál es el mejor método para el tratamiento temprano del embarazo ectópico no complicado. Se consideran las siguientes alternativas:

- 1) Salpingostomía con o sin sutura.
- 2) Tratamiento médico con metotrexato.
- 3) Inyección transvaginal con control ecográfico de prostaglandinas, glucosa hipertónica, cloruro de potasio, metotrexato.
- 4) Conducta expectante: se la recomienda cuando no es necesaria una cirugía de urgencia y se detectan niveles séricos de β -HCG decrecientes en por lo menos dos tomas separadas por 2 días. En estas circunstancias, un estudio mostró una resolución espontánea en el 64% de los casos.

Recientemente, la terapéutica ha ido cambiando desde la salpingectomía a procedimientos que favorecen la conservación tubaria. La decisión de conservar la trompa afectada por un embarazo ectópico se toma cuando la paciente desea mantener su fertilidad. Si ha existido más de un ectópico en la trompa afectada, o si la trompa está dañada en una medida tal que el beneficio de la reconstrucción es improbable, no se recomienda una conducta conservadora.

Técnicas quirúrgicas para un manejo conservador. Incluyen las siguientes:

1. *Salpingostomía lineal*. Es un procedimiento que se elige cuando las pacientes portadoras de un embarazo ectópico no roto tienen un potencial de futura fertilidad.

En este procedimiento se puede asociar la inyección de un agente hemostático. Con frecuencia se trata de una solución diluida de vasopresina, que se utiliza en diluciones de 1 ml (20 unidades) en 5 ml de solución salina inyectable, hasta 1 ml en 50 ml de solución salina. Dichas inyecciones pueden ser colocadas en los bordes mesentéricos o antimesentéricos de la trompa de Falopio afectada, así como en las porciones proximales y distales del pedículo vascular de la trompa, o sea, en el mesosalpínx por encima del ligamento uteroovárico y/o la región infundibuloovárica, donde la contribución de la irrigación del ligamento infundibulopélvico ingresa al mesenterio tubárico. Como la vasopresina es un vasoconstrictor de las arterias coronarias, está contraindicada en pacientes con antecedentes de isquemia coronaria.

El trofoblasto tiene un metabolismo que requiere oxígeno y sus células no toleran la anoxia. La inyección de vasopresina busca privar al ectópico de oxígeno por 1 hora, tras lo cual se remueve el trofoblasto y se reduce del 15 al 5% la persistencia del embarazo ectópico con la técnica conservadora de la salpingostomía.

La incisión de la trompa puede hacerse con bisturí, instrumento de electrocauterización o láser, mediante un corte longitudinal de 2 cm en el borde an-

timesentérico, inmediatamente sobre el embarazo ectópico. Una vez abierta la trompa se extraen con suavidad los productos de la concepción con pinzas o aspiración suave; la extirpación mecánica agresiva del trofoblasto está contraindicada pues puede provocar hemorragia y lesión epitelial tubárica.

Algunos recomiendan la utilización del agudisección (hidrodisección), en la cual se coloca la sonda dentro de la incisión de la salpingostomía y se utiliza líquido a presión para expulsar los productos de la concepción por el sitio de incisión o bien por el extremo distal de la trompa. Después que se han extraído casi todos los restos, la trompa debe ser irrigada copiosamente para asegurar que se eliminó casi por completo el trofoblasto. Los puntos hemorrágicos se coagulan mediante electrocauterio o láser, o bien 5 minutos de compresión bastan para lograr la hemostasia. La mayoría de las incisiones de salpingostomía mencionadas cierran por segunda sin utilizar suturas, lo cual se debería a la rápida recuperación de la función tubárica luego de la cicatrización por segunda. Si existe un hemoperitoneo, normalmente un aspirador de 5 mm es suficiente para evacuarlo, incluyendo los coágulos, que requieren mucha manipulación para desintegrarlos. Cuando la paciente no se encuentra estable y es un caso de ruptura de trompa, y el hemoperitoneo y los coágulos son abundantes, puede ser necesario un trocar de 11 mm insertado directamente en la pelvis, con succión a través de la pared.

Se sugieren las siguientes condiciones para la realización de esta técnica: 1) embarazo pequeño, inferior a 2 cm de longitud; 2) situado en tercio distal de la trompa de Falopio, y 3) deseos de fertilidad futura.

Dentro de los inconvenientes, se ha informado que la salpingostomía se asocia con una mayor incidencia de recidiva de embarazo ectópico, lo cual aumenta la morbilidad y los costos. También se ha señalado que no existe una diferencia significativa en la incidencia de fertilidad con respecto a la salpingectomía.

2. *Evacuación de las finibrías.* A veces en los embarazos ectópicos con implantación distal se elimina el producto de la concepción aspirando la masa ectópica de la luz tubaria. Esto no se recomienda pues se asocia con una tasa aumentada de recurrencia y también con un incremento de la tasa de reexploración quirúrgica por la persistencia de tejido trofoblástico.

3. *Resección y anastomosis.* Se lo recomienda para ectópicos no rotos localizados en la porción istmica de la trompa. Se reseca el istmo que contiene la masa ectópica, y luego se anastomosan entre sí (anastomosis terminoterminal) con suturas para muscularis y serosa, con cuidado de la luz tubaria.

4. *Salpingotomía.* Es una salpingostomía lineal, pero con la diferencia de que se cierra la capa con puntos individuales de Vycril 7-0 (ver Salpingostomía lineal).

Manejo quirúrgico no conservador: salpingectomía parcial o total. Se la indica en los siguientes

casos: a) cuando no se desea preservar la fertilidad; b) en caso de ruptura; c) embarazo ectópico continuando a una falla de esterilización; d) trompa que tiene un fondo ciego distal; e) trompa salpingectomizada previamente; f) trompa con cirugías reconstructivas previas; g) mujer que requiere de esterilización; h) cuando se realiza una salpingostomía y continúa sangrando; i) embarazos tubarios crónicos; j) embarazo ectópico istmico; k) embarazo ectópico intersticial distal.

Técnica para el tratamiento laparoscópico. Una vez evacuado el hemoperitoneo, se introducen una pinza fórceps bipolar y una tijera y se disecca y corta el mesosalpinx. Se recomienda la cauterización bipolar para evitar los peligros de una lesión concomitante, que es más frecuente con la unipolar. Inicialmente se cauteriza y corta con tijeras el segmento istmico proximal de la trompa; luego se retira gradualmente la trompa mediante cauterización y sección alternadas del mesosalpinx hasta que toda la trompa queda libre y puede extraerse del abdomen por el trocar de 11 mm o por culdotomía.

Una técnica alternativa consiste en la utilización endoscópica de una sutura crónica preanudada (*endoloop*), la cual se coloca alrededor de la trompa de Falopio después de que ésta ha sido desconectada del útero, y ligándose al mesosalpinx en forma hemostática; luego puede seccionarse la trompa libre de su pedículo. El segmento de la trompa en el cual está incluido el ectópico se retira del abdomen de la forma señalada en el párrafo anterior.

Si el sitio del embarazo ectópico parece gravemente dañado, se puede extirpar una parte de la trompa con la expectativa de una anastomosis inmediata o posterior. Si se realiza una salpingectomía parcial por vía laparoscópica, obviamente la anastomosis debe ser postergada para una fecha futura.

Tratamiento médico. El tratamiento médico del embarazo ectópico se realiza más frecuentemente con metotrexato, aunque también se usan otros agentes, como el cloruro de potasio, la glucosa hiperosmolar y las prostaglandinas.

1. *Metotrexato.* Es un análogo del ácido fólico por lo cual se lo clasifica como un antimetabolito dentro de los agentes citostáticos. El sitio primario de casi todos los análogos es la enzima dihidrofolato-reductasa. Los inhibidores de la dihidrofolato-reductasa impiden la formación de tetrahidrofolato e interrumpen seriamente el metabolismo celular, produciendo una deficiencia intracelular aguda de coenzimas de folato. Estas últimas quedan atrapadas como dihidrofolato-poliglutamatos, que no pueden funcionar metabólicamente. Cesan las reacciones de transferencia de un carbono, fundamentales para la síntesis de novo de nucleótidos de purina y de timidilato, con la subsiguiente interrupción de la síntesis de DNA y RNA. De lo antedicho se puede apreciar la base lógica para el uso de leucovorina en el rescate de células.

las normales de la toxicidad causadas por el metotrexato. Esta es una coenzima de folato totalmente reducida que metabólicamente funciona entrando a las células por vía del sistema de transporte específico mediado por portadores y se convierte en otros cofactores de folato, pudiendo así funcionar directamente sin necesidad de ser reducida por la dihidrofolato reductasa en reacciones como las requeridas para la biosíntesis de purina.

Los efectos adversos del metotrexato incluyen: anorexia, diarrea sanguinolenta, leucopenia, depresión y coma. Las lesiones más comprometedoras ocurren en el tracto intestinal y en la médula ósea. También se han informado trombocitopenia, estomatitis ulcerativa, alopecia, dermatitis, elevación de enzimas hepáticas y neumonitis.

Lo importante es que los antagonistas del ácido fólico interfieren seriamente en la embriogénesis. El sitio de acción está en el mesénquima embrionario. Los tejidos deciduales y placentarios no son afectados por las dosis de drogas que causan muerte fetal. Los embriones jóvenes son mucho más susceptibles que los más desarrollados, de lo cual se desprende el porqué de la aplicación de metotrexato en el embarazo ectópico de menos de 6 semanas.

El metotrexato se administra en las siguientes circunstancias: a) cuando la β -HCG se mantiene en niveles elevados luego de una salpingectomía o una salpingostomía; b) cuando se observa una meseta de β -HCG de 12 a 24 horas después de un raspado; c) cuando se detecta por ecografía transvaginal un útero vacío, con niveles de β -HCG menores de 2.000 mUI/l y un embarazo ectópico menor o igual a 3,5 cm; d) cuando existe un hemoperitoneo moderado (menos de 300 ml).

El tratamiento se hace por vía intramuscular, administrando 1 mg/kg/día de metotrexato y 0,1 mg/kg/día de leucovorina. Este esquema se continúa hasta que exista una disminución del 15% o mayor en dos días consecutivos de los títulos de β -HCG, lo cual, según se ha informado, permitió obtener casi un 90% de resoluciones completas de los embarazos ectópicos. El fracaso se diagnostica cuando no se produce declinación de la β -HCG, o persiste la masa ectópica, o se presenta cualquier hemorragia intraperitoneal.

La administración de metotrexato también puede hacerse por inyección tubaria o intrasaco bajo control ecográfico.

2. *Prostaglandinas (PgF_{α})*. Derivan de ácidos grasos esenciales de 20 carbonos que contienen 3, 4 o 5 uniones dobles: ácido dihomo-gamma-linolénico, ácido araquidónico y ácido 5, 8, 11, 14 y 17-eicosapentanoico. En el hombre el ácido araquidónico deriva de la dieta o se ingiere con la carne. Luego se esterifica como constituyente de las membranas celulares. Se libera de las mismas por acción de la fosfolipasa A₂ y se metaboliza por medio de dos mecanismos enzimáticos, de los cuales en el de la ciclooxygenasa es de donde se sintetiza la PgF_{α} .

Su uso en el embarazo ectópico estaría fundamentado en el hecho de que la PgF_{α} produciría una hiperestimulación de la musculatura tubaria, con el consiguiente aborto tubario. Los efectos secundarios que acompañan al uso de las prostaglandinas se deben a su acción sobre el músculo liso del tracto alimentario: náuseas, vómitos y diarrea. Otros autores refieren como efectos adversos: arritmias cardíacas, hipertensión transitoria, edema pulmonar y bloqueo auriculoventricular.

3. *Glucosa hiperosmolar*. Es un procedimiento que empezó a utilizarse desde 1989 mediante la inyección local de glucosa por vía laparoscópica. Se actúa de la siguiente manera: 1) si la β -HCG es menor a 250 mUI/l: tratamiento expectante; 2) si la β -HCG se encuentra entre 250 y 2.500 mUI/l: laparoscopia con instilación de glucosa hiperosmolar, y 3) si la β -HCG es mayor de 2.500 mUI/l: salpingostomía y, de fracasar ésta, metotrexato.

La glucosa hiperosmolar provoca necrobiosis celular y deshidratación. Cuando la β -HCG es menor de 2.500 mUI/l, se ha informado un 98% de resoluciones del cuadro.

Complicaciones

Incluyen la persistencia del trofoblasto, hemorragia intraabdominal y sensibilización Rh.

1. **Trofoblasto persistente.** El tejido trofoblástico persistente se puede manifestar en el sitio de implantación o puede estar disperso en la cavidad peritoneal. Cuando se presenta se requiere la salpingectomía o también, con buenos resultados, la administración de metotrexato + leucovorina.

2. **Hemorragia intraabdominal.** Se puede observar tanto luego del tratamiento médico como del quirúrgico, por lo cual las pacientes deben ser controladas estrictamente en el posoperatorio.

3. **Sensibilización Rh.** Es una complicación posible en pacientes Rh negativas, por lo cual deben ser tratadas profilácticamente con dosis adecuada de inmunoglobulina Rh.

Embarazos ectópicos no tubarios

Debido a que la incidencia de estas localizaciones es mucho más rara que la del tubario, sólo haremos mención de algunas particularidades de cada uno de ellos:

1. **Embarazo ectópico ovárico.** Se lo diagnostica cuando se observa: 1) trompa homolateral intacta; 2) saco fetal en la posición del ovario; 3) ovario afectado conectado al útero por el ligamento ovárico; 4) tejido ovárico definido en la pared del saco fetal.

Los síntomas son similares a los de otros ectópicos de distinta localización. El tratamiento puede incluir: ooforectomía, cistectomía ovárica, metotrexato y prostaglandinas.

2. **Embarazo ectópico cervical.** Se lo diagnostica

a partir de los siguientes datos: 1) aparición de atraso menstrual seguido de dolor y hemorragia uterina; 2) presencia de un cuello blando y desproporcionalmente agrandado que tiene por lo menos el tamaño del cuerpo del útero; 3) productos de la concepción que están confinados por completo, dentro y firmemente fijados al endocervix; 4) orificio interno cerrado y externo parcialmente abierto.

El tratamiento va desde la administración de metrotexato a la histerectomía.

3. Embarazo ectópico abdominal. El embrión se desarrolla en las superficies peritoneales del abdomen. Se lo define como primario cuando: 1) las trompas y ovarios son normales sin evidencia de lesión reciente o remota; 2) ausencia de fistula ute-roplacentaria, y 3) embarazo relacionado exclusivamente con las superficies peritoneales y suficientemente precoz como para ser eliminado antes del implante en la trompa.

4. Embarazo heterotópico. Existe cuando tanto la implantación intrauterina como la extrauterina se producen en forma simultánea. Su incidencia aumenta en las pacientes tratadas con técnicas de reproducción asistida. Es de 1:100 a 1:30.000 embarazos.

Resultados terapéuticos

Una vez que la paciente se ha recuperado del tratamiento, surge la preocupación por la probabilidad futura de embarazo y también por el riesgo de otro embarazo ectópico.

Para evaluar la permeabilidad tubaria se puede realizar una histerosalpingografía; en estudios realizados al respecto se encontró que luego de una salpingectomía total, la histerosalpingografía mostró una permeabilidad tubaria contralateral del 62%. En cambio, luego del tratamiento médico dicho porcentaje aumenta al 83%.

De esto se deduce que las pacientes deben ser evaluadas en el posoperatorio respecto de la permeabilidad tubaria y que debe considerarse el tratamiento conservador incluso en aquellas pacientes con una trompa contralateral de apariencia normal, pues algunas estarán obstruidas en una evaluación posterior.

La tasa de embarazo posterior al tratamiento de una embarazo ectópico luego de una cirugía conservadora por embarazos ectópicos no complicados fue del 89% para embarazos intrauterinos, con una tasa de recidiva del 12,7%.

Comentario final

El embarazo ectópico es una entidad que ofrece dificultades para el diagnóstico debido a su similitud con otros procesos patológicos. No obstante, lo fundamental es conocer bien su clínica y valerse de los métodos auxiliares de diagnóstico para arribar con éxito a un diagnóstico precoz.

Con un diagnóstico precoz se amplía el espectro de posibilidades terapéuticas y con ellas crece la posibilidad de conservar la trompa afectada y de asegurar en un gran porcentaje la fertilidad futura.

Desde el punto de vista clínico, la paciente puede presentarse en dos situaciones: en una sala de guardia donde no se tiene una historia confiable, o en el consultorio donde ya ha sido evaluada antes del embarazo ectópico. En ambas situaciones, los signos y síntomas son iguales pero el enfoque es distinto.

Si la paciente de guardia no puede regresar para un segundo control, nos queda hacer el diagnóstico en base al examen físico, la determinación de β -HCG en orina, la ecografía y en algunas situaciones la culdocentesis. Debe destacarse que la culdocentesis tiene su utilidad cuando un examen físico demuestra hemoperitoneo (irritación peritoneal).

El tratamiento depende de las necesidades individuales de la paciente y de la clínica que presenta al momento del diagnóstico.

Independientemente del tratamiento elegido (médico o quirúrgico) se deben efectuar controles frecuentes para detectar las posibles complicaciones de los mismos.

Con un buen seguimiento, métodos de diagnóstico y tratamiento adecuado, se tratará que la morbilidad del embarazo ectópico disminuya, así como también los costos de internación, y que la reinserción de la paciente a su actividad diaria sea lo más tempranamente posible.

Enfermedad trofoblástica gestacional

DEFINICION

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) es una neoplasia que se origina en el tejido placentario luego de una fertilización anormal. Comprende los denominados "trofoblastomas": mola, coriocarcinoma y tumor trofoblástico del sitio placentario.

Se la considera en la actualidad como la enfermedad ginecológica maligna con mayores posibilidades de curación:

- por generar un marcador sensible -gonadotrofina coriónica humana-(HCG)-, el valor del dosage en sangre está directamente relacionado con el número de células tumorales viables.
- se pueden identificar factores de alto riesgo, lo que permite adecuar el tratamiento a cada caso particular.
- es posible el empleo de diferentes modalidades terapéuticas.
- es sensible a varios agentes quimioterápicos.

INCIDENCIA

La ETG es más frecuente en los países asiáticos que en el resto del mundo. Hay un incremento de la enfermedad en los extremos de la vida fértil, observándose una mola cada 311 embarazos en la adolescencia, y en pacientes mayores de 45 años una cada 72 embarazos.

El coriocarcinoma es 100 veces más frecuente luego de un embarazo molar que posterior a una gestación normal o aborto.

Los datos de Singapur, Australia y Nueva Zelanda revelan una incidencia de ETG cada 13.270 embarazos, siendo 3 a 4 veces superior a la frecuencia registrada en EE.UU.

En nuestro país no hay registros confiables, pero la frecuencia es semejante a la del mundo occidental, como se señala en la figura 16-1

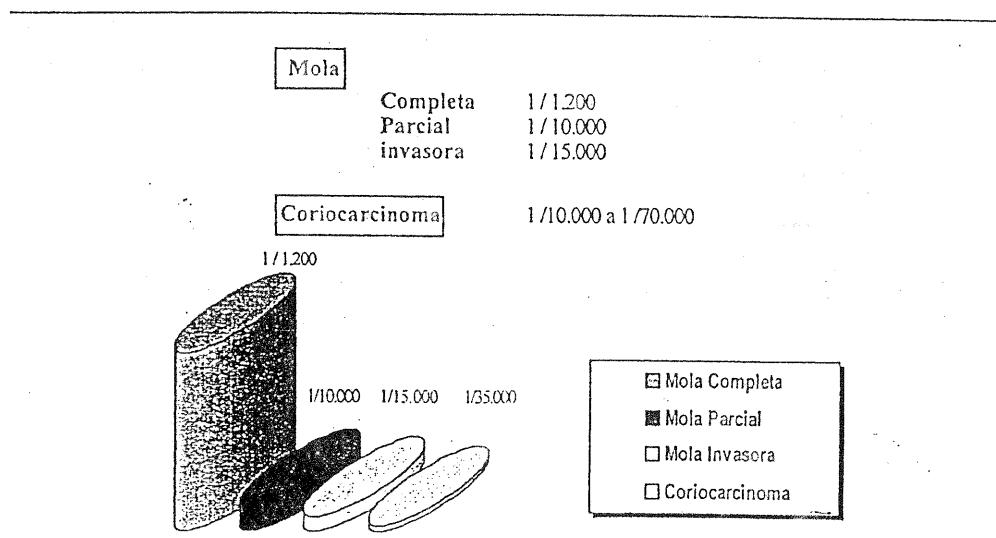


Fig. 16-1. Incidencia de la enfermedad.

Tabla 16-1. Clasificación histopatológica
(International Society of Gynaecological Pathologists)

- Mola hidatiforme completa
 - No invasora
 - Invasora
- Mola hidatiforme parcial
- Coriocarcinoma
- Tumor trofoblástico del sitio placentario

EPIDEMIOLOGIA

La incidencia de la ETG aumenta con la presencia de los siguientes factores de riesgo:

- Embarazo en los extremos de la edad reproductiva, menor de 20 años y mayor de 40 años, la edad paterna carece de valor.
- Multiparidad. La asociación frecuente entre multiparidad y ETG es una consecuencia directa de la edad materna. Este riesgo parecería estar aumentado en mujeres con antecedentes de embarazo gemelar.
- Embarazo molar previo. Haber cursado una gestación molar aumenta el riesgo relativo de repetirlo entre 20 y 40 veces en el embarazo siguiente, en relación con el de la población general.
- Bajo nivel socioeconómico y deficiencia de factores nutricionales: son variables asociadas a la ETG actualmente en discusión y poco confiables ya que en algunos casos no justificaría su elevada incidencia en poblaciones bien nutridas, como en Inglaterra o Alaska, donde la dieta es rica en grasas animales.
- Grupo sanguíneo AB: la interacción de los grupos sanguíneos constituye un factor de riesgo.

La tasa de mortalidad por coriocarcinoma aumenta cuando los grupos sanguíneos de la pareja son incompatibles, por ej: mujer O, hombre A o viceversa. El riesgo es aún mayor para los grupos B y AB. Se considera que el factor Rh no participa de este fenómeno. En Japón se demostró que las mujeres Rh negativas estaban menos expuestas a desarrollar la enfermedad que la población general.

La ETG está conformada por un grupo de lesiones heterogéneas caracterizadas por la proliferación anormal del trofoblasto. Desde su localización primitiva progresó sobre el endometrio pasando al sistema circulatorio con posibilidades de generar metástasis.

La Sociedad Internacional de Patología Ginecológica propone una clasificación general que tiene aceptación unánime. (Tabla 16-1).

ANATOMIA PATOLOGICA

Mola completa

La mola completa se reconoce histológicamente por la presencia de proliferación trofoblástica, degeneración hidrópica y ausencia de vascularización, no se identifica feto, cordón umbilical ni líquido amniótico (figura 16-2). Por el contrario, la mola parcial consta de placenta y feto la hiperplasia trofoblástica focal afecta a la capa sincicial.

Mola parcial

El feto muere durante el primer trimestre, en raras ocasiones hay recién nacidos vivos en el segundo o tercer trimestre. El feto presenta retraso de crecimiento y signos de anomalías cromosómicas (figura 16-3). La figura 16-4 nos muestra la imagen macroscópica característica de mola.

El estudio histológico de esta enfermedad es un elemento auxiliar pero no definitivo para la evaluación pronóstica.

Este estudio debe realizarse en diferentes fragmentos del material evacuado. Se remitirán por separado el material molar expulsado y el obtenido por raspado que pertenece a la zona de contacto entre la mola y los tejidos maternos, pudiendo investigar la actividad proliferativa del trofoblasto.

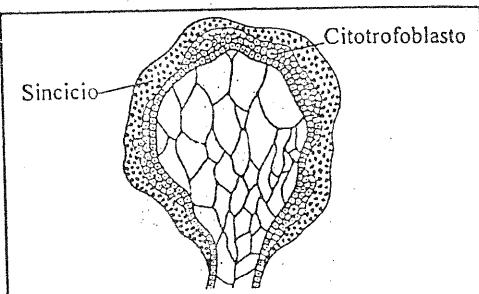


Fig.16-2: Histología de la proliferación trofoblástica



Fig. 16-3: Mola parcial.

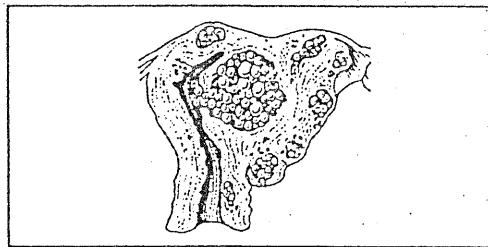


Fig. 16-4: Imagen en racimo característica de mola hidatiforme. Mola completa.

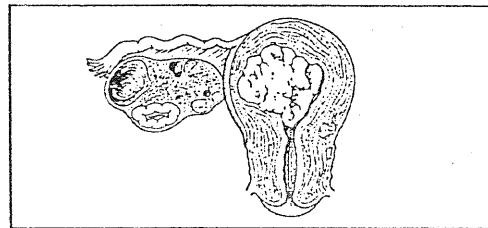


Fig. 16-5: Coriocarcinoma. Macroscopia.

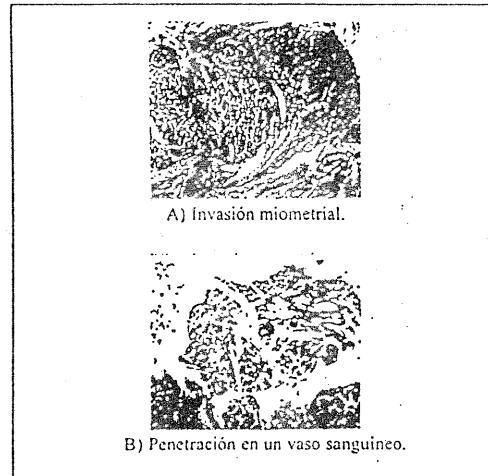


Fig. 16-6: Coriocarcinoma. Microscopia.

Coriocarcinoma

Tanto en su localización primitiva uterina como en sus metástasis, el coriocarcinoma se presenta macroscópicamente en forma de masas o nódulos de color rojizo oscuro, con aspecto hemorrágico, blandos y friables. En el útero estas formaciones pueden encontrarse dentro de la cavidad, así como invadiendo el miometrio o aún por debajo de la serosa.

Macroscopia

El aspecto histológico del coriocarcinoma es el de una proliferación trofoblástica sólida en la que se entremezclan y sinciotrofoblásticos con caracteres de anaplasia y atipia. Esta neoplasia forma *cavidades vasculares* de tipo lacunar responsables del color rojizo que ofrece una lesión; además muestra su *carácter destructor*, agresivo, sobre el miometrio y los vasos.

La figura 16-5 muestra la imagen macroscópica de coriocarcinoma. En la figura 16-6 vemos la histología de la invasión miometrial (A) y de un vaso (B) por esta patología

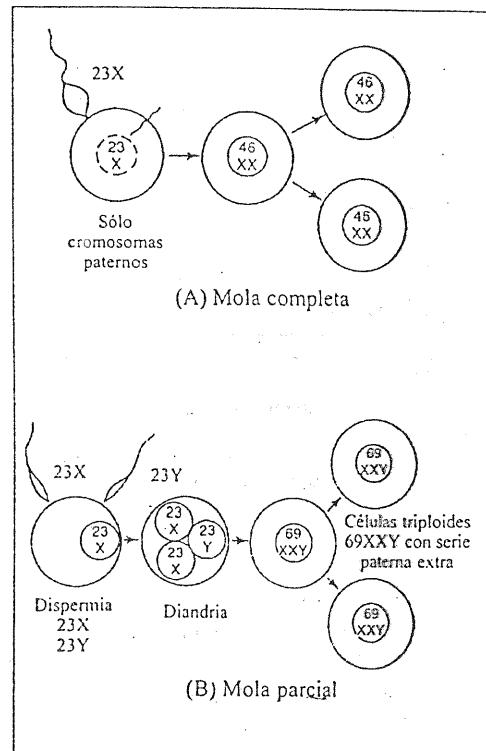


Fig. 16-7: Genética. Mola completa (A), Mola parcial (B).

Genética

Las molas completas sólo contienen cromosomas derivados del padre. El ovocito pierde su componente haploide materno por un mecanismo que aún no se conoce con exactitud en el momento en que ocurre. El componente haploide paterno se duplica sin una concomitante división celular, estableciendo entonces un contenido de 46 cromosomas. Este desarrollo es posible si la carga genética del espermatozoide fecundante es 23 X, si es 23 Y, se produce un cigoto 46 YY no viable. Es decir se trata de un injerto paterno en la madre.

En raras ocasiones el ovocito vacío puede ser fertilizado por 2 espermatozoides uno portador del cromosoma X Y el otro del Y. Entre 6 y 10% de las molas completas presentan un patrón XY que también es de origen paterno.

En la *mola parcial* un ovocito con una carga normal 23X es fertilizado por 2 espermatozoides con un cariotipo resultante de 69 cromosomas (triploidía). En definitiva, la mola parcial se produce cuando se combina una doble carga paterna con un ovocito con carga haploide.

Se considera que el genoma materno es necesario para el desarrollo del embrión mientras que el genoma paterno se asocia con el desarrollo del trofoblasto (fig. 16-7).

Alteraciones ováricas producidas durante la ETG

La elevada producción de gonadotrofinas coriónicas actúa sobre los ovarios provocando la maduración y luteinización de gran cantidad de folículos (hiperreacción luteínica poliquística). Los ovarios se transforman en masas multiquísticas, de superficie abollonada o irregular y de volumen variable. Estas cavidades, correspondientes a folículos que han madurado bruscamente, contienen un líquido claro y espeso. Este proceso puede motivar un cuadro abdominal agudo, ya sea por torsión del pedículo del ovario o por la rotura de alguno de sus múltiples folículos, generando hemorragia intraperitoneal.

Tabla 16-2. Coriocarcinoma.

Clasificación de la F.I.G.O. en estadios clínicos Estadificación anatómica	
I.	Tumor limitado al cuerpo uterino
II.	Tumor extendido a los anexos y limitado a estructuras genitales
III.	Tumor con o sin compromiso del aparato genital y metástasis pulmonares
IV.	Tumor con metástasis en cualquier otro órgano

Tabla 16-3. Coriocarcinoma.

Clasificación Clínica (National Institute of Health Classification USA, modificada por R. Hilgers)	
Enfermedad	
Trofoblástica	No Metastásica
Gestacional	
	<ul style="list-style-type: none"> • Mola hidatiforme completa <ul style="list-style-type: none"> -Bajo Riesgo -Alto Riesgo Altura uterina > a la amenorrea Edad > 40 años Títulos de BHCG >100.000 mUI/ml Quistes luteínicos > 6 cm. Hipertensión inducida por el embarazo Hipertiroidismo, coagulopatía Tumor trofoblástico previo
	<ul style="list-style-type: none"> • Mola persistente <ul style="list-style-type: none"> - BHCG superior a 20.000 mUI/ml ó 30.000 UI/l de orina, cuatro semanas después de la evacuación. • Mola invasora • Coriocarcinoma limitado al útero
Enfermedad	
trofoblástica	Metastásica
gestacional	
	<ul style="list-style-type: none"> • Bajo Riesgo <ul style="list-style-type: none"> - Títulos de BHCG <100.000 UI/ orina de 24 hs o 40.000 mUI/ml - Presencia de síntomas durante 4 meses o menos - Ausencia de metástasis cerebrales y hepáticas - Ausencia de tratamiento quimoterápico previo - Antecedente de embarazo previo, aborto, ectópico o mola • Alto Riesgo <ul style="list-style-type: none"> - BHCG superior a 100.000 UI/ml orina de 24 hs ó 40.000 mUI/l - Presencia de síntomas durante 4 meses o más - Presencia de metástasis cerebrales y/o hepáticas - Fracaso del tratamiento quimioterápico previo - Antecedente de un embarazo previo de término

Clasificación y estadificación

Una clasificación basada en criterios anatómicos y conformando un sistema de estadificación fue adoptada por la Federación de Ginecología y Obstetricia –FIGO– en 1982 (tabla 16-2).

Clinica

La mayoría de los centros de EE.UU. y Europa deciden el tratamiento a utilizar e informan los resultados del mismo utilizando la clasificación clínica del Instituto Nacional de la Salud de EE.UU., modificada por R. Hilgers, que permite identificar los factores de alto riesgo en este proceso patológico e individualizar el tratamiento logrando mejores resultados (tabla 16-3).

MOLA HIDATIFORME

Mola completa

El sangrado vaginal es el síntoma de presentación más común, ocurriendo en alrededor del 97% de los casos. Es sangre roja eliminada sola o con vesículas (la presencia de éstas en el material eliminado establece el diagnóstico). Generalmente la metrorragia no se asocia a contracciones. El tamaño uterino es mayor que la amenorrea en 46% de los casos, menor en 26% y coincidente con la amenorrea en 28%.

La cavidad del útero puede estar distendida por la presencia de tejido trofoblástico y coágulos. Hay una correlación entre tamaño uterino excesivo y marcado nivel de gonadotrofinas determinado por la gran cantidad de material trofoblástico hiperplásico. Si bien el aumento del tamaño uterino es un signo patognomónico de enfermedad molar completa, es importante recordar que no siempre está presente.

En 50% de las pacientes se observan quistes ováricos tecaluteínicos cuyo tamaño puede superar los 6 cm, generalmente son bilaterales y multiloculados. Este agrandamiento ovárico está presente en pacientes cuyos niveles de gonadotrofinas superan las 100.000 UI/24 hs. Estos quistes son funcionales y producen importantes cantidades de estradiol y progesterona. Si provocan síntomas se los puede descomprimir por aspiración translaparoscópica o transcutánea bajo guía ecográfica. Si la paciente presenta un cuadro de dolor agudo abdominal asociado a una presencia de quistes, es prudente descartar su probable torsión. Habitualmente cursan sin sintomatología. En asociación con los niveles elevados de gonadotrofinas y aumento del tamaño uterino se ha descrito un incremento y aparición precoz de hipertensión gestacional como también hiperemesis gravídica.

En 7% de los casos se observa un estado clínico evidente de hipertiroidismo. Las pacientes pueden presentar taquicardia, temblor, aumento de la temperatura de la piel y aumento de los niveles en san-

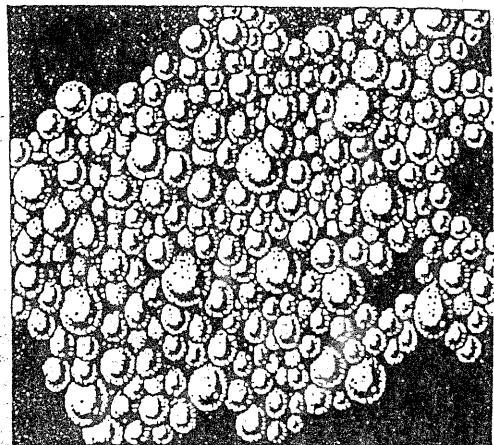


Fig.16-8: Mola completa: vesículas.

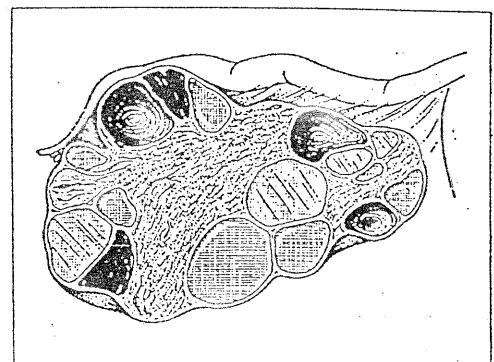


Fig.16-9: Quistes ováricos tecaluteínicos

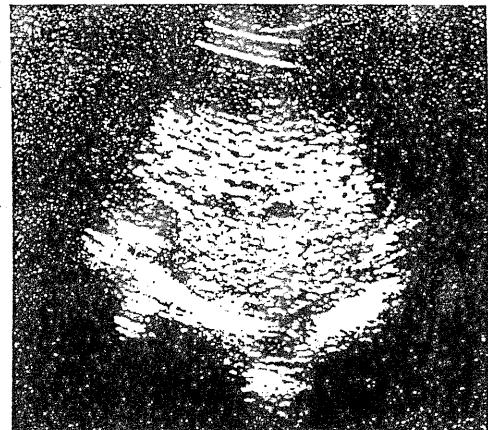


Fig.16-10: Mola completa. Imagen ecográfica en "copos de nieve"

gre de T3, T4 y T4 libre, pudiendo desencadenar una descompensación tiroidea manifestada por hipertermia, convulsiones, fibrilación auricular y falla cardíaca. La administración de bloqueantes B puede evitar los cambios metabólicos y cardiovasculares asociados a la tormenta tiroidea.

Algunos investigadores sugieren que la gonadotrofina coriónica desencadena la descompensación tiroidea de pacientes con embarazo molar. En 2% de las pacientes portadoras se desarrolla un síndrome de dificultad respiratoria por embolización trofoblástica hacia la circulación pulmonar.

En el caso de la mola completa la ecografía muestra material intrauterino ecogénico, lineal y paralelo imitando el entrelazado de un tejido descrito universalmente como "copos de nieve". No hay actividad cardíaca fetal (figura 16-10).

La mola completa posee un potencial para producir invasión local uterina en 15% de los casos y de diseminación a distancia en 4%.

Mola parcial

En este caso el aumento del tamaño uterino se observa solamente en 30% de los casos.

Se presenta habitualmente como un aborto incompleto o huevo muerto y retenido.

Es infrecuente un nivel de gonadotrofinas mayor de 100.000 UI/24 hs., al igual que los quistes tecalutéfmicos y la hiperemesis gravídica. En la mola parcial el diagnóstico se hace por:

- visualización de vesículas en el momento de la evacuación uterina,
- por ecografía, en la que se observan quistes en el

Tabla 16-4. Diferencias en la enfermedad molar hidatiforme completa y parcial

Cariotipo	Mola completa		Mola Parcial	
	46 xx	46xy	69 xx	69xy
• Patología Feto	Ausente		Presente	
Amnios	Ausente		Presente	
Glóbulos rojos fetales			Variable. Focal	
Edema-vellosidad	Difuso			
Proliferación Sincitio-trofoblástica	Variable Leve a severo		Variable. Focal Leve a severo	
• Presentación clínica				
- Diagnóstico	Gestación molar		*HMR - (Aborto 9% - Si llega a término *RCIU) 76%	
Hemorragia	97%			
Expulsión de vesículas	Presente		Ausente	
Tamaño uterino	Mayor que gestación		Menor que gestación	
Quistes tecalutéfmicos	30 al 50%		Raros	
- Complicaciones				
Toxemia. Hiperemesis. Hipertiroidismo.	25%		< 2%	
Embolización trofoblástica	2%		Infrecuente	
ETG Posmolar	20%		< 5 al 10%	
			habitualmente no metastásica	

* HMR: Huevo muerto y retenido. RCIU: Retardo de crecimiento intrauterino.

tejido placentario que representan las cavidades producidas por la degeneración hidrópica venenosaria y la presencia de embrión o feto vivo o muerto, o por el informe de anatomía patológica del material obtenido durante la evacuación uterina.

La mola parcial puede dar en un 10% de los casos tumores trofoblásticos persistentes no metastásicos.

Cuando los resultados de la β HCG son positivos y la ecografía transvaginal o transabdominal confirma la patología, la paciente debe ser internada para completar los estudios y efectuar el tratamiento correspondiente cumpliendo con la premisa *mola diagnosticada, mola evacuada*.

Tratamiento

Si el tamaño uterino es importante es prudente intentar la evacuación parcial de la enfermedad molar por medio de ocitócicos o prostaglandinas, habitualmente la eliminación del contenido uterino es parcial, se debe intentar la evacuación del útero con succión a presión y finalmente completar la evacuación por medio del raspado que debe realizar personal entrenado, con prudencia, dado la disminución del tono de la pared uterina que aumenta el riesgo de perforación y bajo control ecográfico. Administrando ocitócicos en goteo endovenoso simultáneo para aumentar la consistencia de la pared uterina. El profesional actuante debe asegurarse de la completa evacuación uterina, esto le permitirá con posterioridad frente a la aparición de metrorragia el diagnóstico de persistencia de ETG.

Luego de la evacuación molar todas las pacientes deben ser seguidas con medición seriada de gonadotrofinas y ecografía ginecológica para la detección temprana de un tumor persistente. Las determinaciones serán semanales hasta obtener 3 valores negati-

vos consecutivos, pasando a mediciones mensuales hasta obtener 6 valores negativos (figura 16-11).

Indicaciones de histerectomía

La histerectomía ha quedado reservada a casos excepcionales y se realiza cuando existe:

- Mola hidatiforme completa: en mujer con edad superior a 40 años y antecedentes de fertilidad. La finalidad en este caso consiste en disminuir la posibilidad de coriocarcinoma.
- Paciente con metrorragia incoercible que compromete el estado clínico, shock hipovolémico
- ETG asociada a infección uterina
- Persistencia de un foco residual uterino resistente a la quimioterapia

En el diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico compatible con tumor del sitio de implantación (TSI), la histerectomía es una indicación absoluta porque estos tumores son resistentes a la poliquimioterapia.

ENFERMEDAD TROFOBLASTICA GESTACIONAL NO METASTASICA

Se trata de una serie de tumores que se originan en el tejido placentario y que permanecen circunscriptos al útero. En esta clasificación se incluye la mola persistente, mola invasora y coriocarcinoma limitado al útero. En su mayoría aparecen luego de la evacuación del embarazo molar y en raras ocasiones luego de un embarazo de término. En este caso casi con exclusividad se trata de coriocarcinoma.

El método más efectivo para realizar el diagnóstico es la detección de una curva de regresión anormal de gonadotrofinas en el seguimiento de un embarazo molar luego de su evacuación (figura 16-12). Este

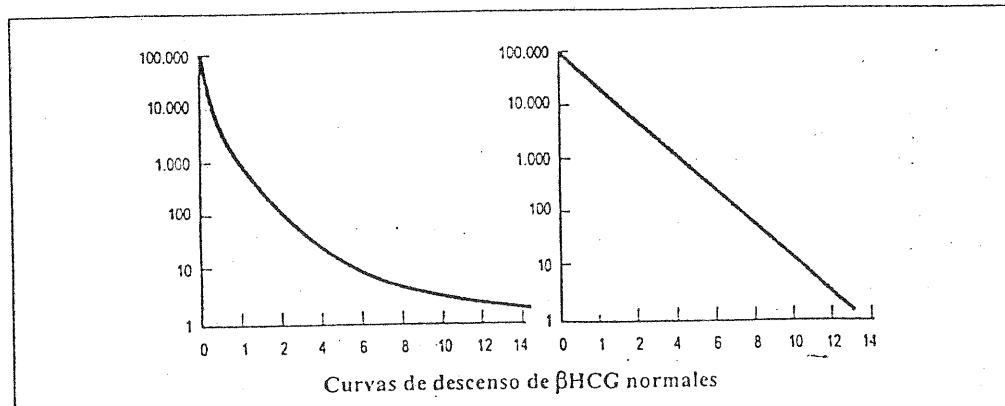


Fig. 16-11. Curvas de β HCG en el tratamiento y seguimiento

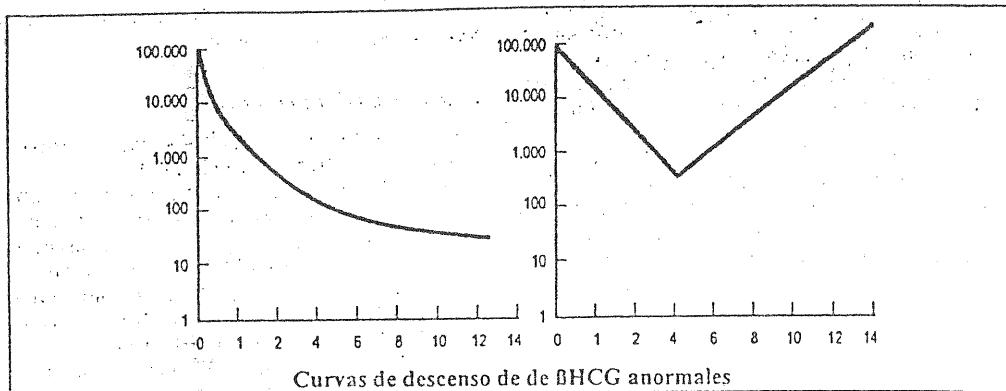


Fig. 16-12. Curvas de BhCG en el tratamiento y seguimiento

estudio permite descubrir una enfermedad proliferativa antes de que aparezcan síntomas significativos de invasión local o se desarrollen metástasis. Como exámenes especiales para detección de invasión local uterina se debe solicitar histeroscopia, angiografía digital y velocimetría doppler.

La rápida involución uterina y la regresión de los quistes tecalutéfmicos son signos de pronóstico favorable, pero si se observa una regresión anormal de gonadotrofinas, se está en presencia de una ETG persistente.

Debe aconsejarse una adecuada contracepción durante la etapa de seguimiento, en general ésta debe ser hormonal o por métodos de barrera.

Cuando una paciente presentó un embarazo molar, cualquier gestación futura tiene riesgo de enfermedad trofoblástica. Debe realizarse una ecografía para confirmar el desarrollo normal del embarazo. La placenta y las membranas deberán ser sometidas a un cuidadoso estudio anatopatológico luego del parto.

Es recomendable que las pacientes con ETG tengan dosaje de gonadotrofinas pre y post evacuación y se realicen placas radiográficas de tórax y un examen físico completo en búsqueda de metástasis, agregando a los estudios anteriores tomografía computada con y sin contraste, resonancia nuclear magnética, urograma excretor, centellografía, seriada gastroduodenal, estudio del colon por enema, laparoscopia, sangre oculta en materia fecal y dosaje de BHCG en líquido cefalorraquídeo. Esta última investigación permite detectar micrometástasis del sistema nervioso central no evidenciables por los exámenes convencionales ya mencionados.

Sobre la base de la información obtenida, las pacientes serán clasificadas como padeciendo enfermedad metastásica o no y el tratamiento se indicará según cada caso en particular.

TUMOR TROFOBLASTICO DEL SITIO DE IMPLANTACIÓN

Es un tumor poco frecuente que tiene potencial para provocar metástasis y causar la muerte.

Puede encontrarse después de un aborto, embarazo normal o molar. Esta entidad se conoce desde 1900, pero en 1981 Scully y Young la redescubrieron tal cual se la conoce en la actualidad: como un nódulo pardo o amarillento a veces polipoide, hemorrágico y de consistencia blanda que infiltra el miometrio, y lo denominaron tumor trofoblástico del sitio placentario (TTSP) o tumor del sitio de implantación (TSI).

Histológicamente la población celular que predomina corresponde al trofoblasto intermedio. El citotrofoblasto y el sincitiotrofoblasto se hallan en proporciones mínimas.

Genera BHCG menor a 3.000 ml/ml, por eso su marcador específico es la hormona lactógeno placentaria -HLP-.

Hay consenso mundial en la terapéutica de las formas infiltrantes de esta patología: hysterectomía total + linfadenectomía pelviana y lumboabdominal con control ambulatorio por 24 meses dosando BHCG y HLP.

Si ha generado metástasis, al tratamiento quirúrgico se le agrega el esquema de poliquimioterapia que se menciona para la ETG metastásica.

ENFERMEDAD TROFOBLASTICA GESTACIONAL METASTASICA DE BAJO RIESGO

Es aquella entidad que cumple los requisitos señalados en la clasificación clínica del Instituto Nacional de la Salud (USA).

Recordar que el sitio más común de metástasis son los pulmones, de manera que si se sospecha esta localización se deberá realizar un par radiográfico de tórax.

Otros sitios de metástasis de ETG de bajo riesgo, son los anexos el ligamento ancho y el peritoneo; estas localizaciones pueden simular un embarazo ectópico.

Para el correcto estudio y estadificación de la ETG metastásica de bajo riesgo se deben solicitar los estudios ya mencionados para decidir la terapéutica.

ENFERMEDAD TROFOBLASTICA GESTACIONAL METASTASICA DE ALTO RIESGO

Como se mencionó en el punto anterior es aquella entidad que cumple los requisitos señalados en la clasificación clínica del Instituto Nacional de la Salud (EE.UU.).

En el caso de pacientes afectadas por estas dos si-

taciones los riesgos deben dividirse en tempranos y tardíos. Los riesgos tempranos surgen de la demora diagnóstica, en cuyo caso la amenaza que configura portar la enfermedad sin diagnóstico debe sumarse la amenaza que implican las metástasis y sus efectos según la localización. Los riesgos tardíos se relacionan con la resistencia a la quimioterapia.

FACTORES PRONOSTICOS

Se ha observado que algunas pacientes requieren tratamientos médicos breves para lograr la curación. En cambio, otras necesitan un tratamiento prolongado o desarrollan resistencia a las drogas para el manejo de esta enfermedad. De estas observaciones surge el concepto de diferentes niveles de riesgo.

La OMS -1983- ha establecido niveles de riesgo basados en factores pronósticos (Tabla 16-5).

Tabla 16-5. Sistema de puntaje de OMS

Factores pronósticos	Puntaje			
	0	1	2	4
Edad	≤ 39	≥ 39		
Embarazo previo	MH	Aborto	A término	
Meses desde último embarazo	4	4 a 6	7 a 12	> 12
HCG (UI/L)	1.000	1.000/10.000	10.000/100.000	1.000.000
ABO (mujer x hombre)		O x A A x O	B AB	
Tumor más grande (cm)		3 a 5	5	
Zona de metástasis		Bazo, riñón	GI	Cerebro, hígado
Número de metástasis		1 a 4	4 a 8	8
Quimioterapia previa			Droga única	2 ó más drogas
<i>Los puntajes individuales para cada factor pronóstico se suman para obtener un puntaje final</i>				
	Score			
	0-4	BAJO RIESGO		
	5-7	RIESGO MEDIO		
	≥ 8	ALTO RIESGO		

TRATAMIENTO DE LA ETG

Monoquimioterapia (MQT).

Se indica en los casos de:

- Enfermedad molar invasora (MHI)
- Enfermedad metastásica de bajo riesgo

El citostático utilizado por excelencia es el metotrexato con rescate leucovorínico por vía intramuscular.

Poliquimioterapia (PQT).

Se indica:

- En la enfermedad metastásica de alto riesgo
- Cuando fracasan los regímenes con monodroga

La monoquimioterapia incluye diversos regímenes con un sinfín de citostáticos que se indican bajo internación o en forma ambulatoria.

El citostático por excelencia es el metotrexato (MTX). Un régimen conveniente es el propuesto por Goldstein que incluye MTX con rescate leucovorínico (Factor rescate: FR) por vía intramuscular.

La poliquimioterapia incluye múltiples regímenes con 3, 6 o 7 drogas, todos prescriptos bajo internación.

Un protocolo que obtiene excelentes resultados y que se aplica desde hace más de 10 años es el régimen EMA/CO. Contiene seis citostáticos que actúan en todas las fases de la duplicación celular.

Régimen EMA/CO

- Etopósido – metotrexato
- Rescate leucovorínico/dactinomicina/ciclofosfamida/vincristina

Deben solicitarse estudios de rutina de laboratorio de sangre y orina y de la función hepatorrenal cada vez que se aplica la serie de quimioterapia correspondiente al momento del tratamiento.

Cuando el esquema EMA/CO fracasa, existe otra alterantiva terapéutica que asocia cisplatino / etopósido / bleomicina / adriamicina.

A pesar de estos esquemas terapéuticos en algunas pacientes del grupo de Alto Riesgo la quimioterapia por sí sola no produce remisión. En este caso, una vez ubicado el tumor residual, podría ser útil su resección quirúrgica.

Conclusión

La ETG es una patología con posibilidades de curación que supera el 90% por contar con un marcador específico β HCG, fácil de ser dosado en plasma.

Tumores del ovario

El ovario es el órgano donde se observan los tumores de naturaleza más variada y que a su vez pueden alcanzar el mayor volumen entre todos los que se desarrollan en el ser humano. La malignidad potencial de la mayoría de ellos y su desarrollo inicial tórpido hacen que se deba prestar particular atención a su estudio.

ANATOMIA PATOLOGICA

Antes de considerar los procesos ováricos verdaderamente neoplásicos hemos de hacer referencia a otros de estructura no blastomatosa, pero que por sus características pueden ser motivo de confusión.

Procesos hiperplásicos y seudotumorales del ovario

Englobamos con esta denominación a distintas alteraciones patológicas, en su mayoría sin vinculación nosológica entre sí, que tienen como característica común producir un aumento del volumen del órgano y dar una sintomatología clínica semejante a la de un verdadero blastoma. En otros casos, aun sin llegar a producir un aumento considerable del ovario, su aspecto macroscópico exige el diagnóstico diferencial con una auténtica neoplasia; de ahí la importancia de su adecuado reconocimiento antes de tomar una decisión en el acto quirúrgico a fin de evitar extirpaciones innecesarias o excesivas. Por otra parte, además de su posible aspecto tumoral, pueden provocar manifestaciones endocrinas variables, en algunas ocasiones llamativas.

De acuerdo con su aspecto macroscópico, y al solo efecto de orientar su reconocimiento, podemos dividir a estos procesos en sólidos y quísticos.

A. Sólidos

1. Hiperplasia del estroma. Si bien puede llegar a producir un discreto agrandamiento del ovario, su importancia radica en que se asocia a diversos cuadros de hiperestrogenismo o de virilización. Histológicamente se presenta como una hiperplasia de grado variable del estroma cortical del ovario. A

veces se producen focos de luteinización, de color amarillento, constituidos por grupos de células de citoplasma vacuolado cargado de lípidos. Es dable observar también una hiperplasia de las células hilares de Leydig que suele asociarse a cuadros endocrinos a veces feminizantes, pero preferentemente masculinizantes. Algunos autores creen en una vinculación patogénica entre el carcinoma del endometrio y la hiperplasia cortical del ovario o la hiperplasia de células hilares de Leydig.

2. Luteoma del embarazo (luteoma gravídico). Es un proceso no blastomatoso poco frecuente, que se presenta en forma de focos de hiperplasia nodular tecoluteínica en el ovario de la mujer embarazada. Macroscópicamente se evidencian como nódulos de 3-4 cm de diámetro (en ocasiones de mayor tamaño), sólidos, únicos o múltiples, en uno o ambos ovarios, de color amarillo intenso. El estudio histológico revela que están constituidos por células tecoluteínicas de citoplasma vacuolado y con una vascularización de tipo endocrinoide. Su patogenia no es bien conocida, aunque se cree que provienen de una excesiva estimulación gonadotrófica. Pueden producir virilización de la madre o del feto de sexo femenino.

Ya que es raro que lleguen a adquirir gran volumen como para ser reconocidos, son un hallazgo quirúrgico durante una operación cesárea. Este proceso sufre después del parto cambios involutivos hasta la regresión completa.

3. Edema masivo del ovario. Es de observación poco frecuente, y ocurre por lo general en mujeres jóvenes. El ovario agrandado en su totalidad llega a tener hasta 10-12 cm de diámetro como consecuencia del intenso edema del estroma. Por lo general se acompaña de un acentuado engrosamiento y luteinización de las tecas foliculares. A veces produce virilización. Su patogenia es desconocida. Se piensa en un trastorno de la circulación venosa por torsión parcial o incompleta del pedículo ovárico. El motivo de la consulta es la sintomatología de tipo tumoral o la virilización.

B. Quísticos (quistes no neoplásicos del ovario)

Son formaciones quísticas desarrolladas a partir de elementos constitutivos normales del ovario, ta-

les como los folículos, o bien corresponden a lesiones agregadas que toman una forma quística.

1. Quiste folicular. El folículo adopta normalmente una forma quística y llega a medir en el momento de su maduración completa previa a la ruptura un diámetro de 2-2,5 cm; sus paredes son delgadas y las superficies interna y externa lisas y brillantes; el contenido líquido es cristalino y una capa de células granulosas tapiza la cavidad. Cuando no se produce la ruptura del folículo, éste sigue creciendo y llega a formar un quiste de varios centímetros de diámetro con caracteres similares a los descritos.

2. Cuerpo amarillo quístico. Tanto en circunstancias fisiológicas como patológicas el cuerpo amarillo puede adoptar una forma quística.

En condiciones normales, en el momento de la ruptura folicular se produce una pequeña hemorragia, de la que persiste una mínima cantidad de sangre en la cavidad folicular, la cual se coagula y luego se organiza constituyendo el núcleo central del cuerpo amarillo. En ocasiones, al producirse una hemorragia más importante, queda la sangre acumulada en el centro del cuerpo amarillo, que se convierte en una cavidad quística hemorrágica, a veces voluminosa, delimitada por una membrana lutínica delgada que puede conservar su función (cuerpo amarillo quístico hemorrágico). En caso de mantenerse la hemorragia, tiene lugar la ruptura del proceso y el consiguiente cuadro abdominal agudo, que requiere la urgente intervención quirúrgica.

El cuerpo amarillo del embarazo, al organizarse y retráerse su núcleo fibrinoso central, puede también formar una cavidad quística, con un contenido líquido seroso, que a veces llega a tener varios centímetros de diámetro, sin perder por ello su capacidad funcional.

3. Hiperreacción luteínica quística. Es la respuesta ovárica a un estímulo gonadotrófico brusco y excesivo. El proceso casi siempre es bilateral y se caracteriza por la presencia de numerosas cavidades quísticas de tamaño variable, entre algunos milímetros y 3-4 cm, correspondientes a folículos madurados y sus tecas luteinizadas, con un contenido líquido espeso que en algunos casos puede ser hemorrágico.

Las causas de esta reacción luteínica quística son los procesos proliferativos anormales del trofoblasto (mola hidatidiforme, coriocarcinoma) productores de grandes cantidades de gonadotrofinas, o bien un tratamiento inadecuado o mal dosificado con gonadotrofinas o con citrato de clomifeno.

Ocasionalmente se ha observado en embarazadas normales.

Los ovarios pueden llegar a tener hasta 10-15 cm de diámetro y provocar una sintomatología semejante a la de los blastomas benignos y sus complicaciones.

Por su aspecto macroscópico es posible confundirla con un cistoadenoma ovárico, especialmente si el ci-

rujano no está advertido del antecedente del tratamiento efectuado o ignora la existencia de una mola hidatidiforme, error que conduce a una extirpación quirúrgica innecesaria, ya que la hiperreacción luteínica quística regresa a los límites normales una vez que cesa el estímulo que la produjo, es decir, por la interrupción del tratamiento o la evacuación de la mola.

4. Absceso central del ovario. Es generalmente una complicación alejada de una infección séptica o gonocócica. En el centro del ovario se forma una cavidad anfractuosa con un contenido purulento, habitualmente rodeada por tejido escleroso y adherencias periováricas. El ovario agrandado llega a tener un diámetro de hasta 10-15 cm. Coexiste por lo general con un piosálpinx derivado de la misma infección.

5. Quistes por inclusión del epitelio superficial. Son pequeñas formaciones quísticas, generalmente múltiples, de 1-2 mm de diámetro, diseminadas en la superficie del ovario. Se originan en islotes de epitelio superficial que han quedado incluidos en el espesor del estroma cortical al cicatrizar el sitio de la ruptura folicular. Presentan un contenido seroso y están revestidos por un epitelio cúbico similar al epitelio superficial del ovario, aunque pueden tener un epitelio cilíndrico endosalpingioide. Son particularmente frecuentes y numerosos en la posmenopausia y su curso es asintomático. Constituyen un hallazgo quirúrgico en intervenciones efectuadas por diversas causas. Su única importancia es la posibilidad de confusión al examen macroscópico con una tuberculosis miliar o con pequeñas metástasis tumorales.

6. Quiste endometrósico. Se describe en el capítulo 24.

7. Poliquistosis ovárica. Es tratada en el capítulo 7.

CLASIFICACION DE LAS NEOPLASIAS DEL OVARIO

Creemos de importancia recordar algunos aspectos de la embriología del ovario que nos ayudarán a interpretar las características de los distintos blastomas.

La determinación del sexo, como es sabido, tiene lugar en el mismo momento de la fecundación de acuerdo con la composición cromosómica, mientras que la diferenciación sexual ocurre posteriormente en una gónada desarrollada hasta ese momento como indiferente.

La gónada primitiva indiferente tiene un origen embrionario común con el riñón en la Eminencia urogenital, situada en la parte dorsal de la cavidad celómica. Posteriormente, la gónada primitiva se va separando mediante un surco del blastema renal y se proyecta dentro de la cavidad celómica; en este momento está constituida por un *núcleo mesenquimá-*

tico central y revestida por un *epitelio superficial* derivado del revestimiento celómico.

Luego aparecen en el espesor del núcleo mesenquimático estructuras epiteliales acordonadas, los denominados cordones sexuales.

Tenemos hasta ese momento una gónada constituida por un epitelio superficial, derivado del revestimiento celómico, los cordones sexuales y el núcleo mesenquimático.

En el mismo revestimiento celómico en que se originó el epitelio superficial de la gónada se forman también los tubos de Müller, los cuales darán origen a las trompas y, al fusionarse en su extremo caudal, al útero.

Destacamos entonces el parentesco embriológico entre el endosalpinx, el endometrio y el endocervix, por una parte, originados en el revestimiento de los tubos de Müller, y el epitelio superficial de la gónada, concepto de importancia fundamental para interpretar los cistoadenomas y cistoadenocarcinomas, que constituyen cuantitativamente el grupo más importante de los blastomas ováricos.

Las células germinales, que hasta ahora estaban situadas fuera de la gónada, penetran en ella por el hilio y se distribuyen en el espesor de los cordones sexuales. Cuando la gónada se diferencia en sentido masculino, los cordones sexuales se ahuecan formando los túbulos seminíferos y sus células se trasforman en células de Sertoli. Alrededor de los túbulos el mesénquima diferenciará las células intersticiales de Leydig y dentro de aquéllos la multiplicación de las células germinales dará lugar al epitelio seminífero.

Cuando la gónada sigue una diferenciación femenina, los cordones sexuales se fragmentan en unidades, centradas cada una por una célula germinal, la que se convertirá en un ovocito, mientras que las células del cordón sexual que lo rodean formarán el epitelio folicular, cuya proliferación posterior dará lugar a las células de la granulosa folicular. Alrededor de ellas el mesénquima diferenciará posteriormente las tecas.

En resumen, de este breve esquema embriológico debemos destacar los siguientes hechos:

- 1º El origen embriológico común de la gónada y el riñón.
- 2º El origen común del ovario y del testículo a partir de una gónada primitiva indiferenciada.
- 3º El origen embriológico común en el revestimiento celómico tanto del epitelio superficial de la gónada como de los tubos de Müller con sus derivados, el endosalpinx, el endometrio y el endocervix.
- 4º El origen extragonadal de las células germinales
- 5º El origen de los elementos granulosos y sertilianos en los cordones sexuales y de las células de Leydig y tecales a partir de la diferenciación sexual específica del mesénquima gonadal.

6º Es fácil comprender que un órgano con una estructura tan compleja y cambiante como el ovario, con elementos de distinto origen embriológico, presente gran multiplicidad de entidades tumorales, a veces combinadas entre sí; lo mismo que alguna entidad bien definida por sus caracteres macroscópicos y microscópicos sea interpretada en diferente forma en cuanto a su histogénesis por distintos autores, por lo cual variará su posible ubicación en una clasificación histogenética. Existen numerosas clasificaciones de los tumores ováricos fundadas en diversos enfoques, como su naturaleza física, su carácter benigno o maligno, su estructura histológica o las consideraciones embriológicas. Como consecuencia de la gran variedad de sus estructuras resulta difícil que una determinada clasificación satisfaga plenamente.

En nuestro estudio sobre los tumores ováricos adoptaremos una clasificación (B. Leima) que ordena conforme a su histogénesis. Divide a los blastomas del ovario en primarios y secundarios, y a su vez a los primarios, de acuerdo con el concepto actual más aceptado sobre su origen, en derivados de las células germinales, del epitelio superficial, del mesénquima específico y no específico y de tejidos desplazados, como transcribimos a continuación. (Ver cuadro de clasificación.)

A. Tumores originados en las células germinales

Disgerminoma

Tumor maligno formado por la proliferación de células germinales indiferenciadas; es homólogo del seminoma testicular, con el cual presenta características macroscópicas y microscópicas similares. Se observa generalmente en niñas o mujeres jóvenes de hasta 30 años, y puede asociarse con disgenesias gonadales. Constituye el 1-2% de los tumores del ovario en general y el 4-5% dentro de los malignos; es con más frecuencia unilateral (con predominio del lado derecho, 50%; sobre el izquierdo, 35%) que bilateral (15%). Excepcionalmente pueden encontrarse localizaciones extragonadales de un disgerminoma.

Macroscopia. Tumor sólido y redondeado, de superficie externa blanquecina, abollonada y lisa, excepto cuando se ha producido la rotura de la cápsula y la diseminación peritoneal. La superficie de corte es blanco grisácea, firme y elástica, surcada por algunas bandas conectivas; puede haber zonas de necrosis y de hemorragia.

Microscopia. Está constituido por células pequeñas, redondeadas o poligonales, de tipo uniforme, correspondientes a células germinales indiferenciadas. Las células se disponen en nidos o gruesos cordones separados por un estroma con una caracterís-

TUMORES DEL OVARIO: CLASIFICACION

I. PRIMITIVOS

A. Células germinales	1. Indiferenciados	Puro Combinado con elementos de los cordones sexuales	Disgerminoma Gonadoblastoma
	2. Pluripotentes: Teratomas (División partenogenética?)	Maduros o Adultos Maduros o Adultos Ambas	Multitisulares: <i>Teratoma adulto</i> Unitisulares Estructuras embrionarias <i>Estruma ovárico Carcinoide</i> Estructuras anexiales <i>Teratoma embrionario o inmaduro (Teratoblastoma)</i> Ambas <i>Mesoblastoma vitelino</i> <i>Coriocarcinoma</i> <i>Poliembrioma</i> <i>Carcinoma embrionario</i>
B. Epitelio superficial	1. Diferenciación mülleriana	a) Endosalpingoide (serosos) b) Endometrioide c) Endocervicoide (mucinosos)	<i>Cistoadenoma seroso</i> <i>Cistoadenocarcinoma seroso de bajo grado de malignidad</i> (cistoadenoma con proliferación epitelial activa) <i>Cistoadenocarcinoma seroso</i> <i>Cistoadenoma endometrioide</i> <i>Cistoadenocarcinoma endometrioide de bajo grado de malignidad</i> (cistoadenoma con proliferación epitelial activa) <i>Cistoadenocarcinoma endometrioide</i> <i>Cistoadenoma mucinoso</i> <i>Cistoadenocarcinoma mucinoso de bajo grado de malignidad</i> (cistoadenoma con proliferación epitelial activa) <i>Cistoadenocarcinoma mucinoso</i>
	2. Diferenciación celómica		<i>Tumor de Brenner (celioblastoma)</i>
C. Mesénquima no específico	1. Benignos 2. Malignos: (Sarcomas)		<i>Fibroma, Leiomioma, etcétera</i> <i>Fibrosarcoma, Linfomas malignos, Otros sarcomas</i>
D. Cordones sexuales y mesénquima específico (sexual)	1. Diferenciación femenina 2. Diferenciación masculina 3. Ambas y Ginandroblastoma		cordones sexuales: <i>Tumor de células de la granulosa</i> estroma específico: <i>Tecoma</i> Ambos: <i>Tumor tecogranuloso</i> Cordones sexuales: <i>Androblastoma tubular</i> (tumor de células de Sertoli) Estroma específico: <i>Tumor de células de Leydig</i> Ambos: <i>Arrenoblastoma</i>
E. Tejidos desplazados	1. <i>Corticosuprarrenaloma</i> 2. <i>Mesonefroma</i>		

II. SECUNDARIOS

tica infiltración linfocitaria; puede haber también granulomas tuberculosos en el estroma, con células gigantes multinucleadas, cuya significación no está aclarada. El disgerminoma es endocrinológicamente inactivo, pero si tiene elementos trofoblásticos agregados, puede producir gonadotrofinas. Es un tumor maligno y muy radiosensible. Son elementos de peor pronóstico la bilateralidad, la infiltración o rotura de la cápsula, la presencia de diseminación peritoneal o metástasis ganglionares, la pobre infiltración linfocitaria del estroma y la combinación con otras entidades de mayor malignidad (coriocarcinoma, mesoblastoma vitelino, carcinoma embrionario).

Teratomas

Es característica y llamativa la aparición de tumores en las gónadas, tanto masculina como femenina, con gran multiplicidad de elementos histicos.

Estas proliferaciones teratomatosas son interpretadas actualmente por algunos autores, a falta de una explicación mejor, como determinadas por células embrionarias totipotenciales producidas por división partenogenética de las células germinales (proliferación de células germinales sin fecundación).

Los tejidos producidos, y por lo tanto los tumores que constituyen, pueden ser adultos (maduros) o embrionarios (inmaduros). Hay también algunos tumores especiales que se consideran como teratomas, en los cuales las células embrionarias, en lugar de diferenciar sus múltiples capacidades evolutivas potenciales, se ha desarrollado unidireccionalmente hacia un tejido en especial.

Teratoma adulto quístico

El teratoma adulto toma generalmente una forma quística y constituye el llamado "quiste dermoide". Es la forma más común de los teratomas ováricos (99%) y uno de los tumores ováricos más frecuentes. Se observa por lo general en mujeres jóvenes.

Macroscopia. Tumor quístico de hasta 10-15 cm de diámetro, con una superficie exterior lisa renitente y un contenido constituido por un material espeso y amarillento correspondiente a unto sebáceo, con abundantes pelos. La superficie interior, una vez evacuado el contenido, es lisa y blanquecina, con zonas despididas de aspecto granulomatoso; hay habitualmente un nódulo de 1-3 cm de diámetro, a veces doble, denominado "polo cefálico", en el cual se implantan pelos, uñas, piezas dentarias, etcétera (fig 17-1); al corte, este nódulo es sólido, pero puede presentar pequeñas cavidades quísticas.

Microscopia. Es un tumor constituido por múltiples tejidos típicos y maduros. A veces se trata de tumores formados exclusivamente por elementos ectodémicos que presentan su cavidad revestida por un epitelio pavimentoso de tipo epidermoide con

abundantes folículos pilosos y glándulas sebáceas y sudoríparas; en el polo cefálico pueden encontrarse zonas correspondientes a tejido nervioso, que en ocasiones es muy abundante. Otras veces estos teratomas adultos presentan elementos de las tres hojas embrionarias (tridermomas). En tales casos el aspecto macroscópico es similar, pero el examen histológico del polo cefálico revela una multiplicidad mucho mayor de elementos: además de los descritos se observan tejidos adiposo, óseo, cartilaginoso, muscular liso, ganglionar linfático, glandular tiroideo, etcétera. Hay pequeñas cavidades quísticas cubiertas por un epitelio pavimentoso o cilíndrico de tipo intestinal o de tipo respiratorio con cílios.

El epitelio pavimentoso que reviste el quiste puede ser reemplazado en zonas por un tejido de granulación lipofágico, como reacción hística al contenido quístico, que engloba cristales de colesterol y células gigantes de tipo cuerpo extraño. El teratoma adulto típico es un tumor benigno, y cuando por excepción ocurre su transformación maligna, es generalmente hacia un carcinoma epidermoide.

Teratoma adulto sólido

Está también constituido por tejidos maduros, pero éstos forman una masa sólida de tamaño variable, encapsulada, con algunas pequeñas cavidades quísticas. A diferencia de la forma quística, el teratoma adulto sólido es sumamente raro, y a pesar de estar constituido por tejidos típicos y maduros, puede tener, de modo similar a lo que acontece en los teratomas testiculares, una evolución maligna, no predecible por el aspecto histológico.

Los teratomas quísticos y los sólidos se acompañan en algunos casos de implantes de tejido nervioso en la superficie peritoneal, tanto parietal como de

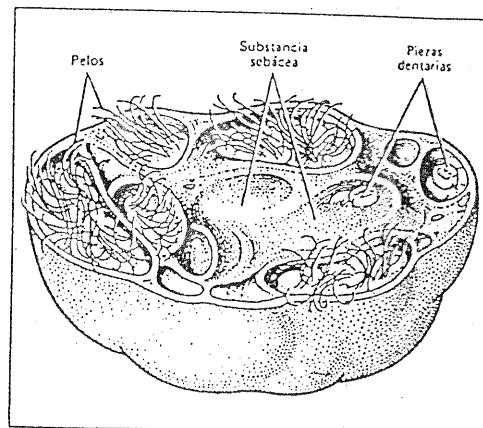


Fig. 17-1. Teratoma adulto quístico. "Quiste dermoide".

los demás órganos pélvianos y del epiplón, los que se producirían probablemente a partir de pequeñas roturas de la cápsula tumoral.

Estos implantes que reciben el nombre de "gliomatosis peritoneal", no tienen un carácter maligno, ya que luego de la extirpación del blastoma primitivo regresan o se mantienen quiescentes, pero sin evolucionar como metástasis.

Teratoblastoma (teratoma maligno inmaduro)

Es un tumor raro, constituido por múltiples tejidos inmaduros de tipo embrionario, que se observa en adolescentes o adultas jóvenes.

Macroscopia. Tumor sólido, a veces con zonas quísticas, muy blando, friable, con extensas zonas de necrosis y hemorragia; su crecimiento es muy rápido, y en el momento de la operación generalmente la cápsula está rota y hay diseminación tumoral.

Microscopia. Su estructura es muy polimorfa y está constituida por una gran variedad de tejidos con distintivo grado de maduración; en las formas más inmaduras se observan áreas constituidas por células estrelladas anastomosadas entre sí, que recuerdan al mesénquima primitivo embrionario, con zonas de diferenciación osteoblástica y condroblástica que alternan con otras de tipo epitelial embrionario o de tejido nervioso inmaduro con estructuras neuroepiteliales. En otros casos los tejidos adquieren mayor madurez histológica.

El teratoblastoma es un tumor de gran malignidad y su pronóstico depende del grado de inmadurez.

Estruma ovárico (struma ovarii)

Es un blastoma benigno poco frecuente, constituido exclusivamente o en su mayor parte por tejido tiroideo. Su histogénesis es discutida; para la mayoría de los autores se trata de un teratoma desarrollado unidireccionalmente en sentido tiroideo, por lo cual lo ubicamos aquí, ya que es frecuente el hallazgo de islotes de tejido tiroideo que acompañan a otros tejidos en un teratoma adulto. Para otros autores, en cambio, sería el producto de la colonización metastásica de tejido tiroideo benigno y debería ser colocado dentro del grupo de los tumores que se forman a partir de tejidos desplazados.

Macroscopia. Es un tumor multiquístico de tamaño variable, con un aspecto similar a un bocio adenomatoso, constituido por cavidades de contenido coloideo; puede haber pequeños focos de calcificación y zonas de hemorragia.

Microscopia. Es la correspondiente al tejido tiroideo; forma vesículas, muchas de ellas en dilatación quística, revestidas por un epitelio cúbico y que contienen un material coloide acidófilo.

El estruma es generalmente inactivo, pero en algunas ocasiones es funcional y produce un cuadro de

hipertiroidismo. A pesar de ser un tumor benigno puede acompañarse de una ascitis importante; en efecto, junto con el fibroma es uno de los tumores benignos del ovario más ascítogeno.

La transformación maligna es muy poco frecuente (menos del 5%) y en tal caso tiene el cuadro histológico correspondiente a un carcinoma tiroideo. Algunos estrumas histológicamente benignos pueden producir pequeños implantes de tejido tiroideo típico en la superficie del peritoneo o del epiplón sin carácter maligno, ya que retrogradan luego de la extirpación del blastoma ovárico.

Carcinoides ovárico (argentafinoma)

Tiene la estructura de un carcinoides del aparato digestivo y sería, en forma similar al estruma, un teratoma desarrollado unidireccionalmente hacia un tejido enterocromafín. Es muy raro. Puede ser funcional con producción de serotonina.

Cáncer embrionario

Es homólogo del carcinoma embrionario testicular, si bien es mucho menos frecuente que éste. Se observa en adolescentes y en adultas jóvenes.

Macroscopia. A veces se presenta bien encapsulado, pero generalmente se lo encuentra ya con la cápsula rota y diseminado más allá del ovario; tiene un color rosado grisáceo, es blando y muy friable, con extensas zonas de necrosis y hemorragia.

Microscopia. Corresponde al componente epitelial del teratoblastoma y está constituido por células grandes y de carácter embrionario, con marcada atipia y numerosas figuras de mitosis, con una disposición sólida, pero puede formar también estructuras papilares y tubulares. Con éstas se mezclan también elementos trofoblásticos.

Es un tumor de alto grado de malignidad.

Poliembrioma

Tumor muy raro, de alta malignidad, que forma estructuras embrioides (discos embrionarios) y también estructuras embrionarias inmaduras y anexiales embrionarias.

Mesoblastoma vitelino (tumor del seno endodérmico de Teilum)

Es un tumor de origen germinal, de gran malignidad, que reproduce una estructura anexial embrionaria, el mesoblasto vitelino.

Por lo general es unilateral. Se observa casi exclusivamente en adultas jóvenes de 15 a 25 años.

Macroscopia. Si bien al comienzo es encapsulado, con una superficie externa abollonada y blanquecina, su rápido crecimiento hace que generalmente, en el momento de la intervención, se lo encuentre ya

con la cápsula rota y diseminado en la cavidad peritoneal. Son tumores voluminosos, de 15 a 20 cm de diámetro, con una superficie de corte de color rosado grisácea, blanda y muy friable, con extensas áreas de necrosis y hemorragia. A menudo presentan numerosas cavidades quísticas pequeñas que, junto con su consistencia, le dan un característico aspecto de "miga de pan".

Microscopia. El cuadro histológico es típico y está constituido por:

- Proliferación de células anastomosadas entre sí formando una trama reticular laxa que delimita espacios laberínticos y recuerda el "magma reticular" del mesénquima o mesoblasto embrionario.
- Estructuras glomeruloides similares a los cuerpos de Schiller-Duval que se observan en la placenta de los roedores; están constituidas por pequeñas cavidades de tipo celómico, con una hoja parietal de células aplanadas y una hoja visceral de células cilíndricas o cúbicas que cubre una zona capilar central. Este aspecto, que simula una estructura de glomerulos renales, hizo que anteriormente se confundiera al tumor con el mesenfrioma de Schiller.
- Formación de esférulas acidófilas de diámetro mayor que los eritrocitos.

Una variante de este tumor es el blastoma polivascular vitelino de Teilum, que, junto con la trama reticular descrita, presenta múltiples vesículas revestidas por un epitelio cilíndrico.

El mesoblastoma vitelino puede encontrarse como única estructura, pero frecuentemente se combina en el mismo tumor con zonas correspondientes a otros blastomas de estirpe genninal, como disgerminoma, teratoma, etcétera.

Coriocarcinoma (corioepitelíoma)

Es un tumor teratomatoso desarrollado direccionalmente hacia la formación de trofoblasto. Es muy raro y debe distinguirse este coriocarcinoma teratomatoso primitivo del ovario, que puede observarse en niñas o mujeres jóvenes, del coriocarcinoma gestacional primitivo del útero, que ha dado metástasis en el ovario, ya que aun siendo ambos de alta malignidad, este último es susceptible al tratamiento quimioterápico.

Macroscopia. El tumor tiene un característico color rojizo y aspecto hemorrágico, blando y friable, con zonas de necrosis; es frecuente la ruptura de la cápsula y la consiguiente diseminación.

Microscopia. Similar a la del coriocarcinoma gestacional, está constituido por una proliferación desordenada de elementos citotrofoblásticos y sinciciotrofoblásticos que forman grandes lagos sanguíneos. El coriocarcinoma es endocrinológicamente activo

en producción de gonadotrofinas coriónicas. Raramente se presenta como blastoma único o bien se combina con otros tumores de la serie germinal; a veces hay pequeños islotes de coriocarcinoma dentro de un disgerminoma, terablastoma, mesoblastoma, mesoblastoma vitelino, etcétera.

Resumen

Respecto de los tumores de la serie germinal podemos fijar los siguientes conceptos: se observan generalmente en niñas o mujeres jóvenes; uno de ellos, el teratoma adulto quístico (quiste dermoide), es de observación común y de carácter benigno y su transformación maligna resulta excepcional. El estruma y el carcinoides son también raros; de pronóstico benigno el primero, e incierto, pero generalmente benigno, el segundo.

Los tumores germinales tienen una histogénesis común en la proliferación de las células germinales, y son frecuentes por lo tanto las combinaciones en variadas proporciones de las distintas entidades en *un mismo blastoma*. Así, un disgerminoma puede presentar islotes trofoblásticos o combinarse con un mesoblastoma vitelino; un teratoma maligno puede evidenciar zonas correspondientes a un disgerminoma, etcétera. En estos casos el pronóstico está en relación con el del componente de mayor malignidad.

B. Tumores originados en el epitelio superficial del ovario

Los blastomas originados en el epitelio superficial constituyen el grupo cuantitativamente más importante de los blastomas ováricos. Ya vimos en la introducción embriológica el parentesco entre el epitelio superficial de la góndola y los tubos de Müller; por esta razón el grupo más numeroso de los cistoadenomas y cistoadenocarcinomas reproduce estructuras de los distintos derivados müllerianos. Por otra parte, este epitelio superficial originado en el epitelio celómico puede experimentar una diferenciación peritoneal o celómica y constituir así el tumor de Brenner.

Diferenciación mülleriana

Cistoadenoma y cistoadenocarcinoma serosos

El cistoadenoma seroso constituye uno de los tumores ováricos más frecuentes. Se presenta como un quiste de superficie externa lisa, de diámetro variable y de pared delgada, con un contenido líquido cristalino de aspecto seroso; la cavidad generalmente es única, pero puede estar dividida en dos lóculos o más por delgados tabiques.

Se distingue una forma no papilar, con una superficie interior lisa y brillante, y una forma papilar, el cistoadenoma papilífero, cuya superficie interna pre-

senta numerosas formaciones papilares de color blanquecino y de consistencia firme.

Microscópicamente, la pared está constituida por una delgada capa conjuntiva densa y revestida internamente por un epitelio cúbico o cilíndrico, que en muchas zonas es ciliado y reproduce el epitelio de la trompa de Falopio (diferenciación endosalpingoide) (fig. 17-2).

Las papilas están formadas por ejes conectivos densos y revestidas por un epitelio monoestratificado con caracteres similares al resto del quiste; una variante especial, el cistoadenofibroma, en que las papilas son gruesas con ejes conectivos densos de tipo fibromatoso.

En el cistoadenocarcinoma seroso o cistoadenocarcinoma papilifero, equivalente maligno del anterior, las papilas son numerosas y macroscópicamente de color blanco grisáceo, blandas y friables.

La proliferación papilar puede ir llenando la cavidad del quiste y formar zonas sólidas; en algunos casos llega a constituirse un tumor que en el aspecto macroscópico es totalmente sólido y en el que sólo el estudio microscópico revela su estirpe papilar. En el cistoadenocarcinoma seroso la proliferación papilar es blanda, friable (fig. 17-3), puede infiltrar la cápsula perforándola y aflorando en la superficie exterior del quiste con la consiguiente posibilidad de diseminación peritoneal. Histológicamente, el blastoma está representado por una proliferación epitelial con caracteres de atipia y que forma estructuras papilares de distinto grado de diferenciación, con ejes conectivos delgados. En las formas más indiferenciadas la proliferación adopta una disposición sólida con esbozos de diferenciación papilar.

Los principales criterios macroscópicos diferenciales entre la forma benigna y la maligna son la consistencia de las papilas, la presencia de zonas sólidas, la infiltración o perforación de la cápsula y, naturalmente, la presencia de implantes peritoneales. Además de estas dos formas polares, definitivamente benignas o malignas, con relativa frecuencia se encuentran casos en que, dentro de una arquitectura general correspondiente al cistoadenoma papilifero benigno, se observa una intensa proliferación epitelial que se independiza del eje mesenquimático de las papilas, con anomalías nucleares, frente a los cuales el patólogo no puede definirse entre la benignidad y la malignidad.

Para estas formas se han aplicado distintas denominaciones tales como las de "grupo intermedio", "con proliferación epitelial activa", "cistoadenoma sospechoso de transformación maligna" o "cistoadenocarcinoma de bajo grado de malignidad", o tumores borderline.

Cistoadenoma y cistoadenocarcinoma endometriode

La forma benigna sería el quiste endometrósico (del cual ya nos hemos referido al estudiar los quistes no neoplásicos) en el caso de que se lo considerase como un verdadero blastoma, de acuerdo con la opinión de algunos autores.

El cistoadenocarcinoma endometriode o adenocarcinoma ovárico de tipo endometrial es un blastoma maligno del ovario que reproduce la estructura de un adenocarcinoma del endometrio.

A veces puede presentar la estructura de un quiste

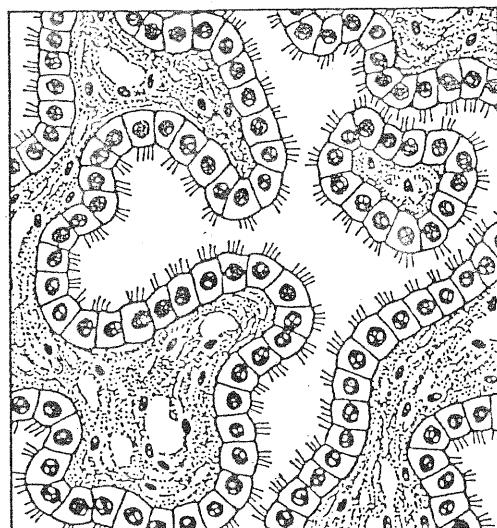


Fig. 17-2. Cistoadenoma seroso papilifero. Microscopia.

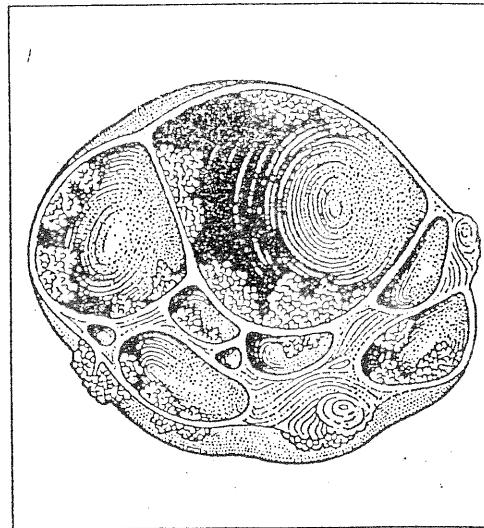


Fig. 17-3. Cistoadenocarcinoma papilifero.

endometrósico con zonas de proliferación carcinomatosa, pero en otros casos se trata de un tumor sólido, de superficie de corte de color blanco grisáceo.

Histológicamente, como se ha dicho, presenta una estructura similar a un adenocarcinoma del endometrio; en algunos casos puede tener focos pavimentosos y se lo denomina "adenoacantoma".

Este carcinoma es el de menor malignidad dentro del grupo de los carcinomas müllerianos del ovario. A veces puede coexistir con una adenocarcinoma simultáneo en el endometrio; en este caso se plantea la duda, teniendo en cuenta su mismo tipo histológico, de si uno es metastásico del otro o si el mismo estímulo carcinogénético endógeno (*¿disendocrino?*) actuó simultáneamente sobre el endometrio ortotípico y sobre el endometrio heterotípico. Como en los demás blastomas müllerianos, se ha descrito un grupo intermedio o borderline correspondiente a un quiste endometrósico con zonas de proliferación activa del epitelio sospechosas de transformación carcinomatosa; su hallazgo es poco frecuente.

Cistoadenoma y cistoadenocarcinoma mucinosos

Son blastomas que reproducen el epitelio cilíndrico simple mucíparo del endocervix y corresponden por lo tanto a la diferenciación mülleriana endocervicoide del epitelio superficial.

Cistoadenoma mucinoso benigno. Es un tumor quístico multicámaras (con varias cavidades), de superficie externa lisa y abollonada. Al corte se observan numerosas cavidades de distinto diámetro, desde unos pocos milímetros a varios centímetros, con un contenido mucinoso filante y una superficie interior lisa; estas cavidades están separadas por delgados tabiques. Se observa en mujeres jóvenes, en quienes los cistoadenomas mucinosos pueden llegar a ser muy

voluminosos (diámetros de 20 cm y aún mayores) (fig. 17-4, A).

Histológicamente las cavidades están revestidas por un epitelio cilíndrico simple mucíparo similar al del endocervix, que asienta sobre delgados tabiques conectivos densos, (fig. 17-4, B).

Cistoadenocarcinoma mucinoso. Presenta macroscópicamente zonas de proliferación sólida que alternan con cavidades quísticas de contenido mucoide, pero, de la misma manera que en los cistoadenocarcinomas serosos, puede haber también formas que macroscópicamente son por completo sólidas y en las que sólo la microscopía muestra su naturaleza mucoepitelial. Histológicamente corresponden a una proliferación atípica de células cilíndricas mucíparas, de distinto grado de diferenciación; a veces hay zonas amucíparas.

Los cistoadenocarcinomas mucinosos pueden presentar infiltración y perforación de la cápsula, con diseminación peritoneal.

En los cistomas mucinosos hay también un grupo intermedio o de bajo grado de malignidad, o borderline.

Seudomixona peritoneal o enfermedad gelatinosa del peritoneo. Es el resultado de la diseminación peritoneal por implante de material mucinoso proveniente de un cistoma mucinoso ovárico; también puede formarse a partir de la ruptura de un mucocele apendicular.

Grandes masas de material mucoso, de aspecto gelatinoso, se coleccionan en cavidades revestidas por un epitelio cilíndrico similar al del blastoma primitivo.

En ocasiones se originan a partir de un cistoadenocarcinoma, pero en otros casos pueden hacerlo a partir de un cistoadenoma histológicamente benigno. La diseminación ocurre por pequeñas perforaciones espontáneas de la cápsula, de modo que en el momento de la operación el cirujano encuentra ya implantes

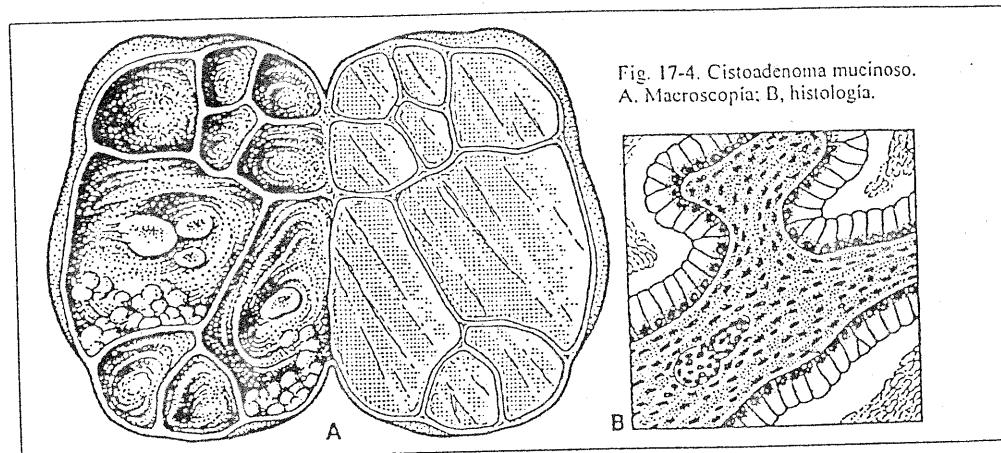


Fig. 17-4. Cistoadenoma mucinoso.
A. Macroscopia; B, histología.

mucosos en el peritoneo junto con el blastoma ovárico, o bien depende de la rotura del blastoma durante su extirpación y el derrame del material mucinoso, con células cilíndricas mucíparas en suspensión que se implantarán en el peritoneo; al cabo de un tiempo se desarrollará el cuadro del seudomixoíoma. Por esta razón, el cirujano que opera un cistoma mucinoso ovárico debe ser sumamente cuidadoso en evitar que se derrame su contenido en la cavidad peritoneal.

La enfermedad gelatinosa del peritoneo es muy grave, ya que la remoción quirúrgica del material mucinoso se sigue de recidivas que, luego de una evolución habitualmente larga, terminan con la vida de la paciente.

Diferenciación celómica. Tumor de Brenner

Es un blastoma benigno, poco frecuente, originando en el epitelio superficial del ovario. Se caracteriza porque está constituido por nidos celulares semejantes a los llamados nidos de Walthard; se trata de pequeñas invaginaciones sólidas del celotelio peritoneal observadas habitualmente sobre la superficie de la trompa. Por esta razón se considera al tumor de Brenner como una diferenciación celómica o peritoneal del epitelio superficial del ovario y ha recibido también el nombre de celioblastoma.

Macroscópicamente se presenta como una tumoração sólida, de aspecto fibromatoso y de diámetro variable. Histológicamente está formado por característicos nidos celulares epiteliales separados por una gran proliferación fibromatosa, la que le da su aspecto macroscópico.

A veces el tumor de Brenner puede asociarse con otros blastomas originados en el epitelio superficial; por ejemplo, en forma de un casquete fibromatoso en una zona de un cistoadenoma mucinoso. Algunos autores asimilan los nidos celulares característicos del tumor de Brenner, no con los nidos de Walthard, sino con el epitelio transicional de las vías urinarias, con el cual también tienen un parecido morfológico, y encuadran por lo tanto a este blastoma dentro de los que se originan en restos de tejidos desplazados, en este caso del urotelio.

C. Tumores originados en el mesénquima no específico (no sexual)

El estroma gonadal originado en el mesénquima puede producir, a la par de su diferenciación sexual específica, cualquiera de los tumores benignos y malignos de la serie mesenquimática.

Fibroma del ovario (fibroma de la cortical)

Es el tumor sólido benigno más frecuente del ovario.

Microscópicamente constituye un nódulo de diámetro variable, de superficie externa blanquecina y

lisa, a veces lobulada, y de consistencia dura; al cortarse tiene un aspecto fascicular arremolinado, con bandas nacaradas de hialinización. Ocasionalmente puede presentar zonas de necrosis, mucoïdosis, degeneración roja y calcificación, en forma similar a los fibromiomas del útero.

Histológicamente corresponde a una proliferación fibromatosa dispuesta en fascículos orientados en distintas direcciones, generalmente con una hialinización acentuada.

El fibroma del ovario se asocia en algunos casos, a pesar de su benignidad, con ascitis y derrame pleural seroso, constituyendo el síndrome de Meigs.

Los demás tumores benignos de la serie mesenquimática son muy poco frecuentes en el ovario. Pueden encontrarse también sarcomas de distinto tipo, pero su observación es rara.

D. Tumores originados en los cordones sexuales y en el mesénquima específico (diferenciación sexual)

Los blastomas gonadales de diferenciación sexual, tanto femenina como masculina, constituyen un grupo, si no numeroso, por lo menos llamativo a causa de la actividad funcional endocrina que presentan en una proporción significativa de casos.

Si bien las estructuras derivadas de los cordones sexuales y del mesénquima en diferenciación sexual específica pueden producir entidades tumorales diferentes, éstas, tal como veremos, muchas veces se combinan y por esa razón las trataremos en conjunto.

Si recordamos la esquematización de las estructuras de estirpe sexual que hicimos en la introducción embriológica, los blastomas correspondientes pueden sistematizarse de esta forma.

Tumor de células de la granulosa

Es un blastoma formado por células con los caracteres correspondientes a los elementos de la granulosa folicular. Pueden presentarse blastomas compuestos exclusivamente por células granulosas, pero más frecuentemente se combinan con elementos tecales, constituyendo un blastoma tecogranuloso.

Macroscópicamente el tumor de la granulosa aparece como un blastoma sólido, de característico color amarillento y de consistencia firme y elástica, que puede mostrar al corte zonas quísticas y zonas hemorrágicas; suele estar bien encapsulado, pero en algunos casos se observa perforación de la cápsula e infiltración de los tejidos vecinos.

Microscópicamente su aspecto es variable de acuerdo con la disposición que tomen las células granulosas, distinguiéndose formas difusas, foliculoides (que remedan las estructuras foliculares con cuerpos acídofílicos de Call-Exner, alrededor de los cuales las

células granulosas se disponen en forma de corona), cilindromatosas y luteinizadas (con luteinización de las células granulosas, que aparecen vacuolizadas). Como hemos dicho, puede haber blastomas granulosos puros, pero habitualmente hay un componente tecal (blastoma tecogranuloso).

El tumor de células de la granulosa puro es endocrinológicamente neutro desde el punto de vista funcional, aunque en un porcentaje importante de casos se comporta como un tumor feminizante dada la producción de estrógenos por su componente tecal, ya que la célula tecal es el elemento estrogénico por excelencia.

El tumor de células de la granulosa puede ser benigno o de bajo grado de malignidad, dando recidivas luego de su extirpación, pero en algunos casos es francamente maligno, razón por la cual algunos autores prefieren denominarlo "carcinoma de células de la granulosa". De todos modos, el curso clínico no es predecible por el aspecto histológico, ya que tumores con aspecto similar pueden tener un comportamiento distinto; por ello debe ser considerado como de pronóstico incierto. El tumor de la granulosa a veces recidiva luego de mucho tiempo (hasta 15 o 20 años), de la extirpación del tumor primitivo.

Tecoma

Es un tumor benigno formado por la proliferación de células tecales. Macroscópicamente se presenta como un tumor sólido y bien encapsulado, de consistencia firme y diámetro variable; al corte tiene un aspecto arremolinado, similar al del fibroma, y un típico color amarillo intenso.

Histológicamente está constituido por células fusiformes, con las características correspondientes a células tecales, a veces con un citoplasma vacuolado y Sudán positivo, dispuestas en haces que alternan con placas de hialinización.

Ya vienes que los tumores de la granulosa son feminizantes a causa de su componente tecal; los tecomas también se comportan como tumores fuertemente feminizantes, con los mismos síntomas que los tumores de la granulosa.

En algunos casos, pequeños nódulos tecomas, no palpables clínicamente, pueden dar una sintomatología clínica funcional acentuada que lleva a la exploración quirúrgica.

Androblastoma tubular

Denominado también blastoma sertoliano, es un tumor poco frecuente que forma estructuras tubulares, similares a los túbulos testiculares, pero sin epitelio germinal.

Estos tubos están constituidos por células de Sertoli, a veces luteinizadas. Desde el punto de vista morfológico son una diferenciación en sentido masculino, ya que originan tubos, aunque desde el punto de

vista endocrinológico son neutros o feminizantes, pues la célula de Sertoli testicular es un elemento productor de estrógenos.

Es homólogo de tumores testiculares que producen feminización en el hombre.

Tumor de células de Leydig

Es denominado también tumor de células del hilio o tumor de Berger por ser el autor que describiera algunos de los primeros casos observados.

Constituye nódulos bien encapsulados, de diámetro variable y de color pardusco, a veces amarillento. Puede formarse a partir de una proliferación del estroma gonadal que diferencia células de Leydig, o bien por proliferación adenomatosa a partir de los nidos de células de Leydig que normalmente se encuentran en el hilio ovárico.

Histológicamente está constituido por células similares a las células intersticiales de Leydig del testículo, con los característicos cristaloïdes de Reincke, inclusiones hialinas en forma de barras acidófilas. Las células se disponen en cordones separados por un estroma vascular de tipo endocrinoide; es productor de andrógenos y por lo tanto masculinizante.

Así como el blastoma sertoliano es el representante de los derivados masculinos, el tumor de células de Leydig es el representante del intersticio testicular, es decir, del mesénquima específico.

Tumor de Leydig-Sertoli (arenoblastoma)

Es un blastoma ovárico generalmente complejo y polimorfo desde el punto de vista histológico, que recapitula distintos elementos de la embriogénesis de la gónada masculina.

Macroscópicamente tiene un tamaño variable – puede llegar a ser muy voluminoso – y una superficie polilobulada, que muestra al corte áreas amarillentas y zonas quísticas.

Histológicamente alternan estructuras tubulares de tipo sertoliano, nidos de células de Leydig y zonas formadas por células fusiformes, con un tipo sarcomatoide que recuerda el estroma gonadal indiferenciado.

Son productores de andrógenos y por lo tanto virilizantes. Generalmente se comportan como benignos, pero algunos casos pueden dar recidivas o metástasis, lo cual no es predecible por el aspecto histológico.

Ginandroblastoma

Es un raro tumor que diferencia tanto estructuras masculinas como femeninas, con síntomas funcionales de ambas, aunque a veces predomine una de las dos.

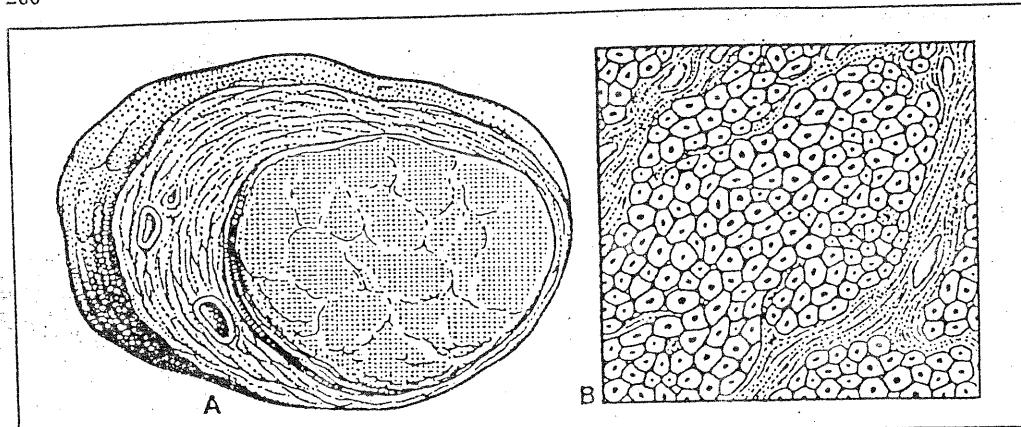


Fig. 17-5. Corticosuprarrenaloma: A, Macroscopia; B, histología.

Gonadoblastoma

Es un tumor también muy raro que recapitula la totalidad de la gónada, es decir que tiene elementos germinales similares a los del disgerminoma y diferenciaciones tanto de los cordones sexuales como del mesénquima específico, femeninas y masculinas.

Se desarrolla habitualmente en gónadas disgenéticas y presenta microcalcificaciones. Su malignidad corresponde a la del componente germinal.

E. Tumores originados en tejidos desplazados

Este grupo comprende blastomas originados en restos hísticos desplazados hacia la gónada, a partir de estructuras vecinas alejadas durante la vida embrionaria o en etapas posnatales.

Ya vimos cómo algunos blastomas mencionados en los grupos anteriores se encuadrarían dentro de este grupo (estruuma; tumor de Brenner) de acuerdo con otra concepción histogenética.

Analizaremos ahora otros blastomas originados en estructuras vecinas desplazadas.

Corticosuprarrenaloma

Es un blastoma poco frecuente que reproduce la estructura corticosuprarrenal, con células de citoplasma vacuolado y un estroma vascular de disposición endocrinoide.

Se originaría en los restos adrenales de Marchand, pequeños islotes de tejido cortical adrenal aberrantes que pueden encontrarse en la proximidad del hilio ovárico. Macroscópicamente se presentan de color amarillento y pueden tener actividad endocrina masculinizante (fig. 17-5).

Mesonefroma o blastoma mesometanéfrico

En la introducción embriológica se mencionó el origen común de la gónada y el origen común en la eminencia urogenital. El mesonefroma es un blastoma maligno que reproduce estructuras del riñón embrionario; para algunos se origina en restos embrionarios renales incluidos en la gónada, y para otros, en cambio, proviene del epitelio superficial de ésta.

Tiene dos aspectos histológicos principales: el tipo "mesonefroma" descrito primitivamente por Schiller, que forma cavidades laberínticas revestidas de células piriformes, estructuras papilares y glomeruloides, y el tipo "carcinoma de células claras", descrito por Saphir y Lackner, con una estructura similar al carcinoma renal de células claras. En un principio se pensó que eran dos entidades distintas, pero actualmente se consideran como dos aspectos de la misma entidad, ya que en muchos casos coexisten ambos, siendo el tipo mesonefroma el componente glomerular y el tipo carcinoma de células claras el componente tubular.

La macroscopia corresponde a un tumor en parte sólido y en parte quístico con zonas papilares.

TUMORES SECUNDARIOS

Dentro de los tumores malignos del ovario los secundarios tienen particular importancia, tanto por su frecuencia como por las características clínicas que presentan.

Los tumores secundarios constituyen aproximadamente entre el 15 y el 20% de los tumores malignos ováricos; su llegada se produce por distintos mecanismos, ya sea la propagación directa por vecindad, el implante en la superficie o la vehiculización por vía sanguínea o por vía linfática retrógrada a partir de la metástasis en ganglios pélvianos, lumboáортicos, etcétera.

Microscópicamente son tumores sólidos de diámetro variable, con frecuencia (80% de los casos) bilaterales, con una superficie de corte blanquecina homogénea, a veces con zonas de necrosis y hemorragia; el cuadro histológico guarda relación con el del tumor primitivo.

Las localizaciones primitivas que con más frecuencia dan metástasis en el ovario corresponden al aparato digestivo y a la mama; entre ambos grupos comprenden aproximadamente el 80% de los tumores secundarios.

Las metástasis del aparato digestivo se originan habitualmente en el estómago o en el intestino y, con menos frecuencia, en las vías biliares; histológicamente se trata de adenocarcinomas de distinto grado de diferenciación, habitualmente con escaso estroma, a excepción de una forma especial que es el tumor de Kruckenberg.

El denominado "tumor de Kruckenberg" es una forma particular dentro de los tumores secundarios y corresponde a una metástasis de un carcinoma mucosecretante primitivo del aparato digestivo y que desarrolla una gran desmoplasia del estroma. Macroscópicamente se presenta como un tumor sólido, con frecuencia bilateral, que puede llegar a ser muy voluminoso (hasta 15-20 cm de diámetro), de superficie externa blanquecina y abollonada, consistencia firme; al corte tiene un aspecto fibromatoso con áreas mixoides. Microscópicamente está constituido por células epiteliales carcinomatosas mucíparas, con una característica vacuola de mucus en forma de "anillo de sello", las que se disponen en nidos o regueros separados por una abundante proliferación conectiva del estroma, lo que le da el aspecto macroscópico fibromatoso descrito; a veces se observa una diferenciación de elementos tecales en el estroma. Ocasionalmente el tumor de Kruckenberg se origina en carcinomas mucosecretantes no digestivos y se discute la posible existencia de tumores de Kruckenberg primitivos constituidos por carcinomas müllerianos que desarrollen la desmoplasia del estroma descrita. El tumor de Kruckenberg, por su aspecto macro y microscópico, se presta al diagnóstico diferencial con tumores primitivos tales como el fibroma, el tecoma y el tumor de Brenner.

El otro origen de metástasis frecuente en el ovario son los carcinomas de la mama; generalmente forman nódulos pequeños, con estructura histológica similar a la del carcinoma mamario, los que se descubren en el estudio de los ovarios extirpados al efectuar la castración como tratamiento de un carcinoma mamario avanzado.

Dentro del grupo de los carcinomas del resto del aparato genital, los de la trompa pueden propagarse al ovario por continuidad, dada su proximidad anatómica, llegando a veces a formar una masa carcinomatosa que comprende a ambos órganos, en cuyo caso puede ser difícil determinar el origen primitivo en la trompa

o en el ovario. El carcinoma del endometrio da metástasis en los ovarios por distintos mecanismos (transporte de células por la trompa e implante superficial, vahiculización sanguínea o linfática), las que constituyen aproximadamente el 5% de los tumores secundarios; son excepcionales, en cambio, las metástasis de carcinomas del cuello o de la vulva.

El ovario también es asiento, con menor frecuencia, de tumores malignos de otras localizaciones (páncreas, pulmón, riñón, melanomas malignos, etcétera) o es involucrado en linfomas generalizados de distinto tipo.

Desde el punto de vista clínico, los tumores secundarios del ovario se presentan en forma variada. En algunos casos aparecen como un tumor ovárico en una paciente con un tumor maligno primitivo conocido de otra localización, a veces simultáneamente con el mismo y otras sucesivamente a su extirpación, luego de un lapso variable que puede llegar a ser muy prolongado.

En otros casos, en cambio, el tumor ovárico es la primera manifestación de un primitivo silencioso cuya búsqueda recién se inicia a partir del diagnóstico anatopatológico de carcinoma secundario efectuado en el estudio del blastoma ovárico extirpado como primitivo; en este sentido conviene destacar que, a veces, los tumores secundarios mimetizan en su estructura a la de los tumores primitivos, por lo que el diagnóstico histológico diferencial entre un carcinoma primitivo y secundario es ocasionalmente difícil.

En las pacientes en las cuales el tumor ovárico secundario es la primera manifestación de la enfermedad los síntomas son los propios de aquél, aunque raramente pueden serlo signos de funcionalidad (metrorragias, etcétera), en blastomas con una diferenciación tecal del estroma (tumores con estroma funcionante).

SINTOMATOLOGIA

La mayoría de los tumores ováricos, una vez iniciado su desarrollo, prosiguen su evolución lenta y silenciosamente, y salvo un examen circunstancial, pasan inadvertidos, es decir, son asintomáticos. Luego, a medida que aumentan de volumen, producen una sintomatología poco precisa, tórpida, inconstante, que depende de varios factores: su tamaño, la posible compresión de órganos vecinos y su condición benigna o maligna. Al respecto constituyen una excepción los que tienen la particularidad de producir hormonas, caso en el cual se destacan por lo insólito de sus manifestaciones.

La sintomatología habitual puede modificarse radicalmente si se producen complicaciones tumorales; por ello es conveniente considerarla tomando en cuenta ese aspecto, o sea, la de los tumores no complicados y la que resulta de un proceso agregado (torsión del pedículo, rotura, infección).

Como los tumores ováricos son casi siempre desplazables debido a la existencia de un pedículo más o menos alargado, los movimientos bruscos que la paciente efectúa (bailes, cambios bruscos de posición en la cama, flexiones, etcétera), o a veces los mismos movimientos intestinales, hacen que el tumor gire sobre su eje occasionando el enrollamiento del pedículo, en el que con frecuencia se halla involucrada la trompa y ligamentos uteroovárico e infundibulopélvico (fig. 17-6).

Si la torsión supera los 180° se produce un obstáculo al retorno de la sangre venosa y como resultado congestión pasiva y edema del tumor. Cuando la torsión es de más de una vuelta y media se obstruye también la circulación arterial produciéndose la necrosis del tumor, lo que da lugar a un cuadro abdominal agudo.

La gran distensión de la cápsula del tumor como consecuencia de la torsión puede conducir, aunque raramente, a la ruptura de vasos con la consiguiente hemorragia intraquística o intraperitoneal y en alguna ocasión, hasta la fisuración y rotura capsular, esto último de manera particular a raíz de traumatismos o de exámenes genitales efectuados sin la prudencia necesaria; esta eventualidad produce irritación peritoneal, y en algunas circunstancias la implantación de células del tumor.

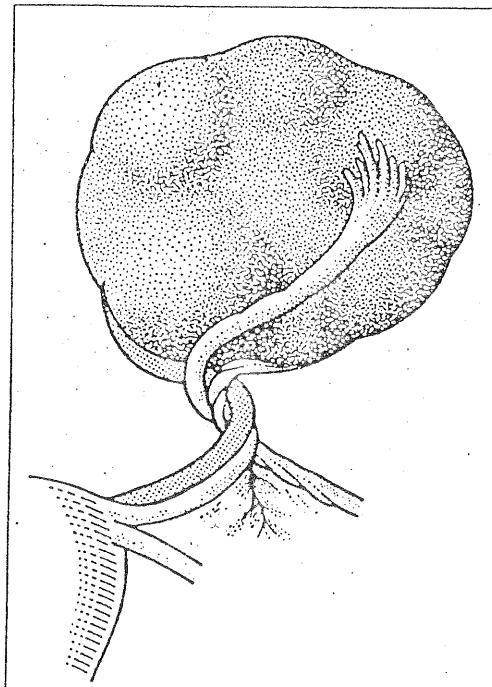


Fig. 17-6. Torsión del pedículo de un tumor ovárico.

Un hecho poco común es la infección del blastoma por gérmenes piógenos, que causan la supuración del mismo.

Tumores no complicados

Su sintomatología puede ser de orden local o general.

Síntomas locales. Los más frecuentes son:

- Sensaciones vagas de plenitud abdominal. De peso o de "algo extraño" que se desplaza con los movimientos, particularmente al cambiar de posición en la cama.
- Distensión abdominal. El aumento progresivo del volumen tumoral hace que la paciente advierta primero un ajuste mayor de su ropa interior y luego el abultamiento del abdomen.
- Dolor. Síntoma poco frecuente. Cuando se presenta, se localiza en el hipogástrico, la región sacra o las fosas ilíaca; si el tumor comprime troncos nerviosos pélvianos, aparecen dolores de tipo ciático o crural.
- Síntomas de compresión visceral. Son ocasionados casi siempre por tumores intraligamentosos, fijados por adherencias o enclavados en la pelvis.
- Los síntomas dependerán del órgano comprimido: vejiga (polaquiruria, disuria), uréteres (oliguria), uretra (retención de orina), que en algún caso se acompaña de un escurrimiento urinario por rebosamiento –isuria paródójica, recto (constipación, tenesmo, etcétera) o plexos venosos (edema de los miembros inferiores).
- Trastornos menstruales. Los tumores derivados del epitelio superficial sólo por excepción provocan alteraciones menstruales, y cuando ello ocurre, son motivadas por la destrucción del parénquima ovárico (carcinomas) o el quebrantamiento del estado general (caquexia). La seudopubertad precoz y algunas metrorragias o amenorreas pueden ser la consecuencia de la acción hormonal de los tumores funcionantes.
- Ascitis. Con suma frecuencia es un síntoma de malignidad. En ciertas condiciones, sobre todo en casos de fibroma del ovario, se puede observar el denominado síndrome de Meigs, caracterizado por la presencia del tumor, ascitis e hidrotórax, generalmente unilateral y del lado derecho, y que tiene la particularidad de que desaparece una vez extirpado el tumor. La ascitis puede ser explicada por la trasudación del mismo tumor o por irritación peritoneal; en cambio, el hidrotórax posiblemente se deba al pasaje trasdiafragmático por medio de vasos linfáticos.

Además del fibroma ovárico, en raras ocasiones este síndrome acompaña a otros tumores:

teratomas, cistoadenomas, tumor de Brenner, tumores tecales o cualquier otro tumor. Estos casos se caracterizan siempre, tanto en el líquido del hidrotórax como el ascítico, por no presentar células neoplásicas malignas, a diferencia de los que ocurre en el compromiso carcinomatoso pleural o del peritoneo pelviabdominal.

Síntomas generales. Los blastomas ováricos de carácter benigno no alteran el estado general de las pacientes; los malignos sólo en las etapas finales de su evolución provocan un cuadro de caquexia progresiva.

Los grandes tumores mucoídes librados a su curso natural, de observación excepcional en los momentos actuales, pueden ocasionar una consunción lenta por los trastornos digestivos que alteran la nutrición de la paciente y las grandes cantidades de albúmina que le restan al organismo (caquexia ovárica). Además de los citados trastornos, pueden producir perturbaciones renales o pulmonares y cardíacas por compresión diafragmática.

Los tumores funcionantes, en cambio, causan una sintomatología singular, en concordancia con las sustancias hormonales inyectadas por tales neoplasias.

Las manifestaciones de los tumores feminizantes (tumor de células de la granulosa, tecoma) dependen de la edad de la paciente. En la niñez producen síntomas de pseudopubertad precoz (desarrollo mamario, del vello sexual y metrorragia); en la madurez sexual, trastornos del ciclo (metrorragias irregulares), y en la posmenopausia, metrorragias y a veces signo de rejuvenecimiento somático.

Los tumores masculinizantes (arrenoblastoma, tumor de Berger, corticosuprarrenaloma) dan lugar a un cuadro clínico que se caracteriza por signos de desfeminización y de masculinización, acordes con el tiempo de evolución del blastoma.

Los síntomas de desfeminización más importantes son la amenorrea, la hipotrofia del tejido celulográssoso, particularmente de las mamas, que se hacen flácidas, la atrofia y la esterilidad.

Los síntomas de masculinización más llamativos son: hipertricosis, disposición androide del vello, piel áspera, acné, alopecia, voz grave, hipertrofia del clítoris.

Después de extirpado el tumor los síntomas desaparecen más o menos rápidamente según el tiempo de su evolución.

Ade más de estos tumores funcionales, productores de estrógenos o andrógenos, otros blastomas ováricos pueden expresar en forma de producción de distintas hormonas la capacidad funcional de las células que los constituyen. De este modo los tumores germinantes con elementos trofoblásticos (coriocarcinoma, carcinoma embrionario, y a veces el disgerminoma) producen gonadotrofinas coriónicas, las cuales pueden motivar una madurez sexual precoz en la niña; los tu-

mores carcinoides, primitivos o secundarios, producen 5-hidroxitriptamina (serotonina) causando un síndrome carcinoide; el estruma, si bien con poca frecuencia, es a veces funcional y causa un cuadro de hipertiroidismo, y el corticosuprarrenaloma puede producir distintas formas de hipercorticalismo.

Tumores con "estroma funcional". Cualquier tumor del ovario, primitivo o secundario, además de los reconocidos habitualmente como "funcionantes" (tumor de la granulosa, tecoma, tumor de células de Leydig, coriocarcinoma, corticosuprarrenaloma, etcétera) puede eventualmente comportarse como funcional; generalmente lo hacen como feminizantes por una diferenciación tectal de su estroma, la cual produce estrógenos (de aquí la denominación de tumores con "estroma funcional"), aunque raramente pueden tener también una acción masculinizante. Entre los tumores que con más frecuencia presentan este comportamiento se encuentran los cistoadenomas y cistoadenocarcinomas serosos y mucinosos y los tumores secundarios.

Como manifestaciones generales de distintos tumores ováricos benignos y malignos, con más frecuencia de estos últimos, pueden observarse ocasionalmente distintos cuadros de tipo paraneoplásico. Entre los mismos cabe mencionar los siguientes: hipoglucemia (por producción de sustancias insulinoïdes), policitemia (por producción de eritropoyetina o de andrógenos que estimulen la entropoyesis), anemia hemolítica (¿autoinmunidad?), dermatomiositis, síndromes fibrinolíticos, etcétera. También se ha descrito una hipercalemia, manifestada por vómitos, confusión mental, debilidad muscular y poliuria, asociada a tumores de células claras.

Tumores complicados

Ya hemos señalado las complicaciones que pueden sufrir las neoplasias ováricas. Nos referiremos ahora a la sintomatología que originan esos accidentes. La torsión del pedículo ovárico (fig. 18-6) causa por lo general una sintomatología de comienzo brusco: dolor intenso, agudo, localizado en el bajo vientre, acompañado de náuseas, vómitos, sudores, meteorismo, constipación y taquicardia moderada. La palpación es imposible o difícil por la defensa muscular de la pared abdominal; en cambio, la movilización del cuello uterino es poco dolorosa. La temperatura es normal o ligeramente elevada, lo mismo que la presión arterial.

La torsión aguda puede estar precedida por crisis abdominales dolorosas pasajeras, motivadas por estados de torsión incompleta del pedículo.

Si la torsión es moderada, los síntomas suelen ceder poco a poco con esporádico-recrudecimiento; por el contrario, si aquella persiste o progresa, su consecuencia es el esfacelo del tumor, y como secuela, cuadros peritoneales y oclusivos graves.

La rotura del tumor se acompaña de una sintomatología que depende de su extensión y mecanismo. La fisuración de un cistoadenoma puede pasar inadvertida o provocar molestias escasas y poco precisas; otras veces la rotura da origen a un cuadro abdominal similar al de la torsión aguda del pedículo, y en casos más serios, a síntomas de colapso, peritonitis aguda o hemorragia interna.

La infección del blastoma se pone de manifiesto por temperatura elevada, escalofríos, sudores, náuseas, vómitos, dolores abdominales o pelvianos, malestar general, etcétera, o en forma más atenuada si el caso es leve: dolores en el bajo vientre, febrículas, décaimiento.

DIAGNOSTICO DEL TUMOR ANEXIAL

Comprobada la existencia de un tumor que asienta en la pelvis o que por el tamaño alcanzado supera sus límites y se hace abdominopelviano, se debe considerar:

- 1º Si es un tumor uterino o ajeno al útero (o sea, parauterino).
- 2º En caso de ser parauterino, si es un blastoma ovárico o de otros órganos, es decir, efectuar al respecto su diagnóstico diferencial.
- 3º Estimar clínicamente su benignidad o malignidad.
- 4º Precisar su naturaleza mediante el estudio anatopatológico.

Métodos complementarios de diagnóstico

El reconocimiento de un tumor ovárico se hace por lo general mediante los procedimientos semiológicos corrientes, o sea, por el examen abdominal y ginecológico.

Los métodos auxiliares pueden tener gran valor en los casos más precoces, pero su importancia es secundaria en tumores avanzados.

Radiología. El estudio radiológico es el más utilizado. La radiografía directa del abdomen puede revelar detalles que sirven para diagnosticar algunos teratomas adultos, como la identificación de partes sólidas intratumorales (signo de Wilms), casi siempre rudimentos de huesos o dientes, a veces formaciones más importantes (fig. 17-7), la mayor trasparsencia intratumoral por el elevado contenido de sustancias grasas que facilitan la penetración de los rayos X (signo de Odquist-Laurell), o la visualización del contorno tumoral (signo de Eideken).

La radiografía del colon por enema opaca permite descartar las posibles lesiones de la porción terminal del intestino grueso; a los blastomas ováricos del lado izquierdo, la S iliaca suele contornearlos, y a ve-



Fig. 17-7. Radiografía de quiste dermoide que contiene maxilar inferior y piezas dentarias.

ces presenta imágenes de falta de relleno por la presión del pedículo tumoral (signo de Mirizzi).

La *urografía descendente* muestra en caso de ascitis a los uréteres en posición normal, mientras que con cierta frecuencia se hallan desplazados cuando se trata de tumores ováricos preferentemente intraligamentosos.

Ecografía. Es un método de gran valor en el estudio de un tumor pelviano y, por lo tanto, de gran utilidad en el diagnóstico diferencial de los tumores y procesos seudotumorales del ovario con respecto a otros tumores de origen genital o extragenital.

El manejo de las masas anexiales, en especial en pacientes jóvenes, se basa fundamentalmente en los hallazgos ecográficos y en la investigación de un marcador biológico como el CA 125, los cuales, en conjunto, determinan la posibilidad de que el origen sea benigno o maligno.

Laparoscopia. Adquiere trascendencia como método diagnóstico y terapéutico, en especial en mujeres jóvenes con formaciones quísticas uniloculares, de paredes lisas y menores de 10 cm, acompañadas de un resultado negativo de CA 125.

Punción abdominal. El estudio citológico del líquido obtenido por punción en una ascitis sospechada como neoplásica es imprescindible; la positividad del mismo certifica la naturaleza del proceso, pero su negatividad no permite descartarla ya que un tabicamiento de la cavidad abdominal por adherencias o una técnica defectuosa de recolección pueden ser origen de falsos negativos.

Además, el 50% de los estudios citológicos de ascitis producida por cáncer de ovario son negativos. Independientemente de si la ascitis contiene células neoplásicas o no, estos casos de tumor anexial con ascitis obligan a efectuar una laparotomía.

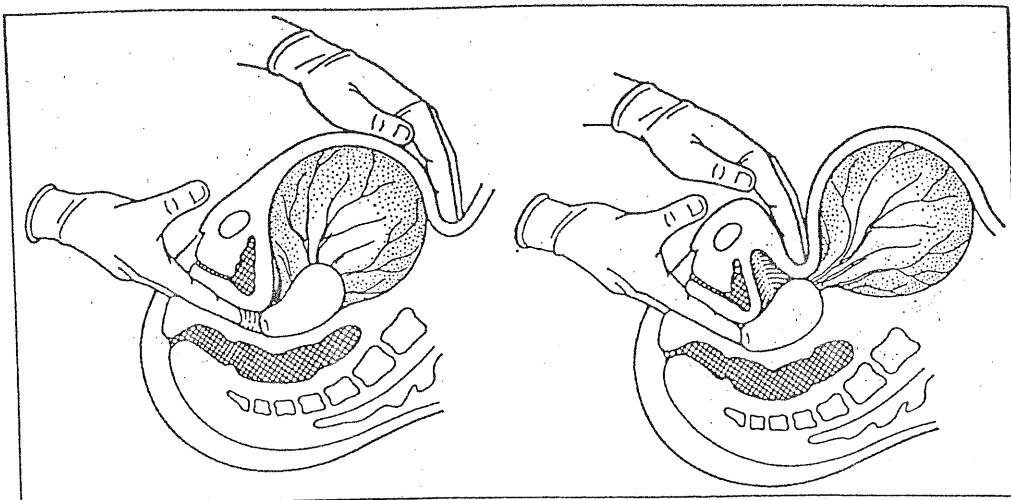


Fig. 17-8. Maniobra de Weibel.

Diagnóstico diferencial entre tumores uterinos y parauterinos

Como primera providencia se tomará en cuenta el tamaño del blastoma. De tal manera, los encuadraremos como tumores pequeños si son intrapelvianos, medianos si su polo superior no rebasa el plano umbilical y grandes si lo superan. Tumores de pequeño volumen: la mayoría de ellos son pediculados, ocupan la pelvis menor y se ubican con respecto al útero lateralmente y a veces detrás de él; algunos, de preferencia los teratomas, se instalan en el fondo de saco vescicouterino (signo de Küstner). Al examen genital se comprueba que son móviles, indoloros, de superficie lisa, independientes del útero y de las paredes pélvicas; casi siempre son de consistencia quística, que se hace finne cuando la tensión del líquido es grande. Los tumores enclavados en la pelvis son fijos, llenan el fondo de saco de Douglas y desplazan fuertemente al útero hacia arriba y adelante, colocándolo detrás del pubis.

Los tumores intraligamentosos también son fijos y ocupan la base del ligamento ancho, motivo por el cual el útero es rechazado hacia arriba y adelante y particularmente en dirección opuesta al lugar donde se desarrolla el tumor.

En estos casos la ecografía es útil para diferenciar los procesos anexiales de los uterinos, situación ésta que en ocasiones es de muy difícil diagnóstico.

Tumores de mediano volumen: a la simple inspección del abdomen es posible comprobar en su mitad inferior la convexidad de la pared por la presencia tumoral. La palpación permite percibir un tumor cuyo polo superior puede llegar hasta las vecindades del ombligo, mientras que el inferior se introduce en la pelvis y es susceptible de ser percibido por el tacto

vaginal o rectal y diferenciarlo del cuerpo uterino. Cuando esto último no se comprueba claramente, se procederá de la siguiente manera: una vez reconocido el cuello uterino mediante el tacto, con la mano abdominal se localiza el polo superior del blastoma y se le imprimen movimientos, los cuales no serán trasmittidos al cuello si se trata de un tumor sin conexión con el útero, lo que tampoco ocurrirá si se introducen los dedos de la mano abdominal entre el borde superior de la sínfisis pubiana y el tumor, que al ser rechazado hacia arriba, no es acompañado por el cuello, como sucedería si el proceso fuese uterino (maniobra de Weibel, fig. 17-8).

Con otros procedimientos se busca lo mismo; por ejemplo, se coloca a la paciente en posición de Trendelenburg para permitir que el tumor se deslice y sea posible reconocer el cuerpo uterino mediante el examen genital (maniobra de Freund). Resultados similares se obtienen si un ayudante tracciona con ambas manos al tumor mientras se practica el examen genital (maniobra de Schulze). A veces se podrá palpar el pedículo del tumor ovárico si se toma el cuello uterino con una pinza erina, y a la par que es traccionado por un ayudante para hacerlo descender, se efectúa un tacto rectal y con la otra mano aplicada sobre el pubis se rechaza el tumor (maniobra de Hegar, fig. 17-9).

Tumores voluminosos: ocupan el centro del abdomen, al que deforman y hacen prominente (viene “en bala de obús”). Si su volumen no es excesivo, pueden ser ligeramente movilizados en sentido vertical y lateral al tomarlos entre ambas manos. Con cierta frecuencia su polo inferior no es alcanzado al efectuarse el tacto vaginal. La percusión revela matidez central y timpanismo en los flancos, el epigastrio y los hipocondrios. Los grandes tumores

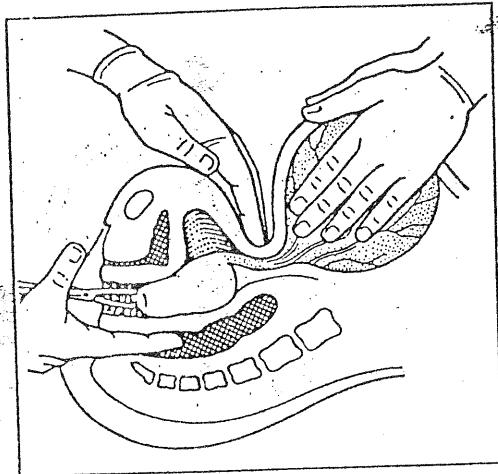


Fig. 17-9. Maniobra de Hegar

quisticos, de paredes delgadas, a veces no son claramente palpables ya que dan una sensación semejante a la de la ascitis (fig. 17-10). En estos casos, pudiendo diferenciarse con la ecografía o, si fuese necesario recurriendo a la tomografía axial computada.

Diagnóstico diferencial con tumores no ováricos

Son numerosos los procesos pelvianos o abdominopelvianos que plantean el diagnóstico diferencial con los tumores ováricos. Para ello, además del examen ginecológico, se tomarán en cuenta los antecedentes y otros datos aportados por las historias clínicas, que en casos dudosos permiten su esclarecimiento y su correcto tratamiento, sin olvidar que

el tumor ovárico pudo haber sufrido complicaciones que le agregan una sintomatología que no le es propia. Para el diagnóstico diferencial es también conveniente considerar el tamaño alcanzado por el proceso.

Tumores de pequeño volumen. Se plantea el diagnóstico con las siguientes afecciones, cuyas características figuran a continuación:

a) **Tumor anexial inflamatorio.** Antecedentes (infecciones de las vías genitales inferiores, maniobras intrauterinas, etcétera); síntomas propios de inflamación (temperatura, dolor, alteración de la fórmula sanguínea, eritrosedimentación acelerada, a veces reacción peritoneal). Al examen el proceso es doloroso a la presión y a la movilización del útero, fijo, y sus límites son poco precisos, sin surco neto de separación con la matriz. En los casos crónicos (hidrosálpinx, quistes tuboováricos) el diagnóstico diferencial puede ser muy difícil, aún recurriendo a los métodos complementarios por imágenes (ecografía, tomografía axial computada, etcétera).

b) **Embarazo ectópico** (complicado o no). Atraso menstrual seguido de pérdidas sanguíneas escasas de color oscuro, dolor a veces agudo, lipotimias. Semicológicamente se comprueba un tumor anexial de forma alargada y Douglas muy doloroso, ocupado casi siempre por sangre, que se evidencia mediante punción.

En la actualidad un atraso menstrual acompañado de dolor, con una ecografía que demuestra la cavidad uterina libre, con líquido en el fondo de saco de Douglas y un estudio de subunidad beta de gonadotrofina coriónica elevado, permite diagnosticar precozmente el embarazo ectópico.

c) **Tuberculosis anexoperitoneal.** El piosálpinx tuberculoso es muy raro. Con frecuencia son fijos, bilaterales, dolorosos al tacto. Clínicamente son pro-

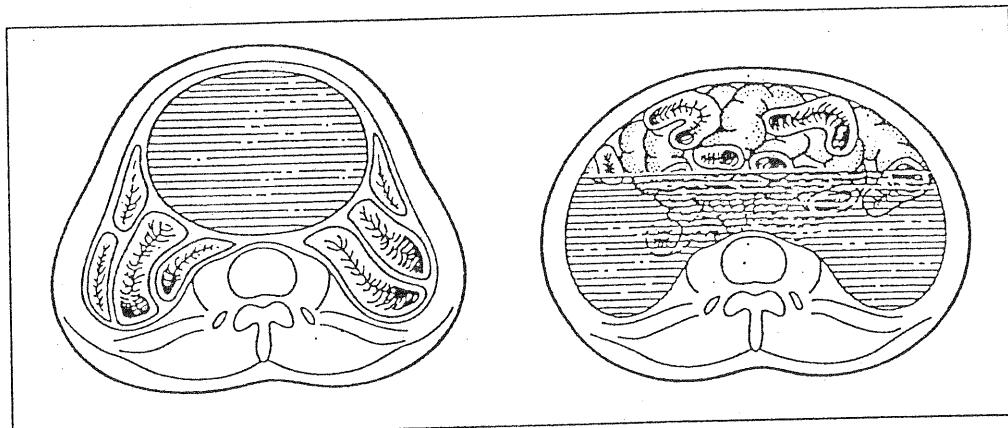


Fig. 17-10. Distintas localizaciones de los derrames ascíticos con respecto a un tumor quístico ovárico

cesos de difícil diagnóstico que por lo general se diagnostican durante la laparotomía.

d) *Miomio subseroso pediculado*. Habitualmente se acompaña de otros nódulos miomatosos uterinos. El diagnóstico con tumores sólidos del ovario puede ser difícil. La hipermenorrea y el aumento de la cavidad uterina, cuando existe, apoyan el diagnóstico de mioma.

e) *Utero grávido en retroflexión*. Amenorrea, signos de gestosis, reacciones positivas de embarazo. El diagnóstico a veces se ve dificultado por el reblandecimiento del istmo y el desplazamiento del cuello contra la sínfisis, caso en el cual se puede confundir el cuerpo con un tumor. Si al efectuar el tacto vaginal se hace un suave masaje a través del fórnix posterior, se podrá comprobar a veces en caso de preñez el endurecimiento del cuerpo uterino. La ecografía es de utilidad para el diagnóstico diferencial.

f) *Fecaloma*. El bolo fecal puede simular un tumor ovárico izquierdo. Es de superficie irregular, móvil e indoloro; la presión con el dedo deja su marca. La radiografía del colon por enema será de utilidad.

g) *Tumores de la siliáca*. Difícilmente se confunden porque su sintomatología orienta hacia el diagnóstico correcto (constipación, diarreas, proctorrágia). El examen proctológico y radiológico lo confirmará.

h) *Colecciones diversas del Douglas*. Hemática (hematocele retrouterino): consecutiva a un embarazo ectópico complicado. Purulenta (piocèle): como resultado de procesos supurados anexiales con signos generales de infección, dolor. Serosa (serocele pélvico): sigue a las anexitis o a intervenciones quirúrgicas sobre anexos inflamados.

i) *Quistes hidatídicos*. Semiológicamente se presentan como tumores ováricos. Permiten sospechar su existencia el antecedente de hidatidosis abdominal.

Tumores de mediano volumen. Cuando el tumor aumenta de volumen, se hace abdominal y con cierta frecuencia su polo inferior no se percibe al tacto. Pueden ser motivo de confusión:

a) *Vejiga distendida*. Particularmente en trastornos neurológicos, incarceración del útero grávido en retroversión o tumores que colocan al útero en pronunciada retroversión. Antes del examen genital la paciente debe evacuar la vejiga para evitar falsas interpretaciones. En caso de duda se efectuará un sondeo vesical.

b) *Embarazo*. Muy difícil el error en caso de embarazo normal. Amenorrea, reconocimientos de latidos fetales. Cortejo sintomatológico. Pruebas para diagnóstico de embarazo, etcétera.

c) *Mioma uterino*. Cuando adherencias firmes fijan a un blastoma ovárico con el útero, el diagnóstico diferencial no es fácil. Histerometría, histerosalpingografía. Ecografía.

d) *Ascitis enquistada*. Generalmente de origen tuberculoso; son de valor los antecedentes. Se pre-

senta como un tumor liso, fijo, poco doloroso y teniente.

e) *Tumores renales*. Son retroperitoneales, fijos. Trastornos urinarios (disuria, hematuria, polaquiuria). El estudio radiológico es de gran utilidad (ptosis renal, hidronefrosis, riñón ectópico pélvano).

f) *Quistes del mesenterio y del epiplón*. Por lo general no descenden a la pelvis ni se los puede hacer descender durante el examen. Escasa movilidad, ubicación alta en el abdomen. El diagnóstico es difícil, aún recurriendo a los métodos complementarios.

Tumores de gran volumen. Librados a su evolución, los cistoadenomas ováricos pueden alcanzar un volumen excepcional y en tales casos ocupar gran parte del abdomen. El diagnóstico diferencial se plantea con:

a) Grandes derrames ascíticos libres. Onda líquida, matidez en los flancos; cambio de la matidez según el decúbito adoptado. En los grandes tumores quísticos el polo superior de la matidez es convexo, mientras que en la ascitis es cóncavo.

b) Mioma uterino reblandecido. Alteraciones menstruales, cavidad muy agrandada (histerometria). Maniobras para el diagnóstico ya citadas.

Tumores complicados.

Las complicaciones de los tumores del ovario casi siempre originan cuadros abdominales agudos que exigen una rápida intervención quirúrgica, de manera que en estas circunstancias el diagnóstico diferencial tiene relativa importancia desde el punto de vista práctico, pero puede ser planteado con los cuadros de abdomen agudo de otra etiología; para el caso es de suma importancia el conocimiento preciso de la existencia del tumor, pues permitirá apreciar sus variaciones de volumen (aumento en la torsión o infeccción, a veces desaparición en la rotura). De acuerdo con la sintomatología presente, se tomará en consideración el embarazo ectópico complicado, la apendicitis o peritonitis aguda, la oclusión o perforación intestinal, etcétera.

Tratamiento de los blastomas benignos

Una vez diagnosticado el blastoma ovárico, se debe proceder a su extirpación, adaptándose la táctica quirúrgica a las características tumorales, pudiéndose emplear ya sea la laparoscopia o laparotomías de diversos tipos.

En términos generales basta con la extracción del ovario tumoral, pudiéndose en casos muy seleccionados de mujeres jóvenes conservar la gónada medianamente la decorticación. Siempre el ovario contralateral debe ser explorado con sumo cuidado ya que los procesos bilaterales son frecuentes en especial en las neoplasias müllerianas. En mujeres de más de 45 años con paridad cumplida es aconsejable (previa acepta-

ción de la paciente) extirpar ambos ovarios, como profilaxis del desarrollo de otro tumor ovárico que podría llegar a ser maligno.

Lo hasta aquí propuesto puede efectuarse mediante técnicas laparoscópicas o a cielo abierto, es decir, mediante laparotomías convencionales.

Los adelantos técnicos hacen cada día más común el tratamiento anexial laparoscópico, con beneficio para la paciente en lo referente al menor tiempo de internación, más rápida recuperación, menor dolor y mejores logros estéticos.

El problema radica en poder determinar previamente si se trata de un tumor benigno o un cáncer de ovario, dado que en esta última circunstancia se debe efectuar un tratamiento quirúrgico con simultánea estadificación que hace aconsejable una laparotomía amplia, reservándose el tratamiento laparoscópico en los pocos casos de estadios muy iniciales (Ia G1), con técnicas de aislamientos del tumor, en mujeres jóvenes con posibilidad y deseo de lograr un embarazo.

Para el manejo laparoscópico de un tumor de ovario, se deben tener en cuenta cuatro factores: el tamaño del tumor, que éste sea quístico, que cumpla con algunas características clínicoecográficas y la edad de la paciente. Mediante ecografía transvaginal se deberá comprobar que el tumor sea unilateral, uni o bilocular, paredes lisas, sin papilas en su interior, no mayor de 10 cm, ausencia de ascitis, además de clínicamente móvil y con determinación de CA 125 negativo.

La edad de la paciente es un factor de trascendental importancia ya que en los extremos del espectro la decisión es generalmente fácil, puesto que antes de los 35 años las formaciones quísticas difícilmente correspondan a un cáncer, siendo su frecuencia significativamente mayor luego de los 45 años y por otro lado, en la posmenopausia no existen procesos funcionales.

No obstante, para efectuar el abordaje laparoscópico de un tumor ovárico se debe ser experto y cauto.

En las mujeres jóvenes las formaciones quísticas pequeñas merecen una prudente expectación dada la frecuencia de quistes foliculares o del cuerpo amarillo, que en poco tiempo reducen su volumen o desaparecen. El ginecólogo debe por todos los medios clínicos, de laboratorio y de diagnóstico por imágenes, intentar determinar si la masa anexial en cuestión es una verdadera neoplasia o no, evitando de esta manera inútiles intervenciones quirúrgicas.

EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER DE OVARIO

Dada la circunstancia que el 90% de los tumores son derivados del epitelio celómico, denominándose

los tumores celomógenos o müllerianos y siendo el más aceptado el término de tumores epiteliales malignos del ovario, los datos referentes a los aspectos epidemiológicos siempre son característicos de estos tumores.

El cáncer de ovario representa el 20-25% de los tumores malignos de origen ginecológico. Si bien su frecuencia es baja, el 47% de las muertes por cáncer del aparato genital femenino son de este origen, transformándolo en el de mayor mortalidad.

Los carcinomas más comunes de este grupo son los papilíferos serosos (65%), siguiendo los mucinosos (20%), endometroides (2%), y por último el de células claras, Brenner malignos, y los carcinomas indiferenciados.

Más del 80% se desarrollan en la posmenopausia, siendo su pico máximo a los 62 años. Son poco frecuentes en mujeres menores de 45 años, y excepcionalmente se desarrollan antes de los 25.

Debemos recordar que el 30% de los tumores ováricos de la postmenopausia son malignos y sólo el 7% en la premenopausia.

En las ancianas el diagnóstico se hace generalmente en estadios avanzados, con índices de sobrevida menores a la mitad, comparados a mujeres de 65 años.

Se calcula que hay más de 26.700 nuevos casos anuales en los Estados Unidos y 14.800 mujeres pueden morir por esta causa.

Factores ambientales y dieta

La mayor incidencia de cáncer de ovario ocurre en países industrializados, particularmente en el norte y oeste de Europa y en Norteamérica. Japón tiene una muy baja incidencia y es una notable excepción.

Consistente con esta hipótesis de un factor ambiental específico, en estas localidades industrializadas es el hecho de que las primeras y segundas generaciones de mujeres japonesas nacidas en EE.UU. tienen tasas de incidencias que se aproximan a las de las blancas nacidas en esta localidad.

Asbesto y talco

Son dos de los productos químicos industriales relacionados con la génesis del cáncer de ovario. El talco está implicado por su relación con el asbesto, ya que hasta hace poco tiempo la mayoría del talco en polvo contenía asbesto. Conceptualmente el talco en polvo colocado en el perineo podría llegar a los ovarios por absorción a través de la vagina y el cérvix. A pesar de que partículas depositadas en la vagina han sido recogidas en las trompas de Falopio y que se han encontrado partículas de talco englobadas tanto en tejidos normales como en tejidos malignos, hay reportes conflictivos en relación al rol del talco en el cáncer de ovario.

Sin embargo, algunos hechos hacen pensar que

por vía canalicular ascendente, algunas sustancias pueden tener relación con el desarrollo de cáncer del ovario, dado que se observó una franca disminución en la incidencia de éste en las mujeres en las que se les practicó esterilización tubaria o histerectomía.

La esterilización tubaria está asociada a un 39% de reducción en el riesgo (R.R. 0,6) y la histerectomía con un 36% (R.R. 0,64). Aparentemente este riesgo permanece bajo durante 25 años. Otros no encontraron variaciones en el índice de cáncer de ovario por ligadura de trompas o histerectomía, sólo observando una pequeña disminución de tumores de células claras y endometroides.

Dieta

La mayor diferencia en la dieta entre las naciones industrializadas es la elevada ingesta de carne y grasa animal, lo cual ha sido reportado con una incidencia aumentada de cáncer de ovario.

No se ha encontrado asociación entre consumo de café, alcohol, tabaco y cáncer de ovario. Se pudo observar que la ingesta de galactosa en pacientes con bajos niveles de galactosa -1- fosfato uridiltransferasa, podría estar relacionada con mayor incidencia, puesto que se encontró un riesgo tres veces mayor en las mujeres con un elevado consumo de yogur y quesos estacionados, que en los controles ambos alimentos tienen alto contenido en galactosa.

También se observó una significativa disminución en los niveles séricos de galactosa -1- fosfato uridiltransferasa entre los casos con cáncer de ovario y los controles. Por lo tanto se sugiere que hay algunas mujeres genéticamente predispuestas a padecer cáncer de ovario con deficiencia enzimática en virtud de la cual la galactosa no es adecuadamente metabolizada y el ovario es expuesto crónicamente. Si estas dos alteraciones son aberraciones estadísticas o bien están relacionadas con un mayor número de cánceres de ovario esperan la confirmación de mayores investigaciones.

El elevado consumo de leche tiene como base biológica lo antecedido, sin embargo también a través de la leche llegan al organismo proteínas y grasas de origen animal que están implicadas en un mayor número de cánceres de ovario.

Estudios llevados a cabo que evaluaron el consumo de leche analizando el consumo de grasa animal, determinaron un riesgo de 3,1 veces mayor para aquellos que consumían más de un vaso por día de leche entera.

Sin embargo, estos datos no deben ser considerados como definitivos, siendo necesarios muchos más estudios al respecto.

Factores endocrinos y reproductivos

Anticonceptivos orales. Varios estudios han indicado que los embarazos y el uso de anticonceptivos

orales eran protectores contra el desarrollo de cáncer de ovario. Por ejemplo, el Center for Disease Control comparó 546 mujeres con cáncer de ovario con 4.228 controles y reportó que la utilización de contraceptivos orales reduce el riesgo en un 40% para mujeres de 20 a 54 años de edad.

Mas aún, este estudio demostró que el riesgo disminuía a medida que se incrementaba el uso de anticonceptivos, y que el uso por cortos períodos de tiempo también disminuye el riesgo; éste se mantiene disminuido por períodos de 10 o más años luego de discontinuar los anticonceptivos. El efecto protector de los anticonceptivos reduce el riesgo relativo a un 0,6 o en un 40% de disminución de la incidencia.

Embarazo. De un modo similar, el efecto protector de los embarazos está en el orden del 40% para las mujeres que tienen dos hijos.

Algunos estudios mostraron una incidencia aumentada en las pacientes nulíparas. Por lo tanto la falta de uso de anticonceptivos orales y nuliparidad son dos de los factores de riesgo más claramente identificables.

Como contrapartida, las mujeres que han tratado de concebir y no han podido, tienen mayor riesgo.

Para explicar estos hechos se han propuesto dos teorías:

1) La teoría del exceso de secreción de gonadotrofinas sostiene que el cáncer de ovario es el resultado de la acción continua de elevados niveles de gonadotrofinas actuando sobre el mismo, sin que funcione el mecanismo de retroalimentación que inhiba excreción de gonadotrofinas.

2) La teoría de la ovulación incesante sostiene que la ovulación continua causará traumas repetidos en el ovario que conducen al cáncer, notando que el riesgo se incrementa con el número de veces que una mujer ovula en la vida, por lo cual los factores más importantes en la reducción de riesgo aquellos que suprimen la ovulación. Más recientemente se mostró que no es el número estimado de años de ovulación, el número de embarazos o el uso de anticonceptivos orales los relacionados con el riesgo, sino la incapacidad de concebir en las pacientes que ovulan y tienen contactos sexuales durante 10 años sin cuidarse. Estas mujeres tienen un riesgo dos veces mayor en relación a aquellas que no tienen más de dos años de intercursos sexuales sin cuidarse o quedan embarazadas, postulándose que alguna otra forma de anomalía endocrina inhibe la capacidad para concebir, y que esta función anormal no está relacionada con la paridad, el número de años de ovulación o el uso de contraceptivos orales. La infertilidad está asociada a un aumento de riesgo de cáncer de ovario, siendo difícil de establecer el rol de las drogas utilizadas en estos casos.

No se ha encontrado relación entre terapia estrogénica y progestínica de reemplazo y cáncer de ovario.

Virus

El análisis de los resultados muestra que los hallazgos entre exposiciones virales y cáncer de ovario son cuando menos controversiales sino inconsistentes. Los intentos de aislamiento de virus de tumores ováricos han fracasado hasta el momento, habiendo sido vinculado tiempo atrás el virus de la parotiditis como un posible factor en la génesis tumoral ovárica, pero por el momento no existen elementos fehacientes que demuestren dicha relación, siendo solo un dato especulativo.

Existen teorías que proponen el origen unifocal del cáncer de ovario, incluyendo interacciones de factores de crecimiento, activación de protooncogenes y pérdidas de genes supresores tumorales. Muchos oncogenes, incluyendo el K-RAS, el H-RAS, el C-MYC, y el HER 2-NEU han sido estudiados por una gran variedad de técnicas, tanto en cáncer de ovario como en líneas celulares de cáncer de ovario. Los datos de estas investigaciones han certificado que la activación de protooncogenes ocurren en cáncer de ovario. De todas maneras la significación de esta activación y su rol, si es que juega alguno, debe aún ser determinado.

Desde este punto de vista es de notar que la sobreexpresión del HER 2-NEU se ha relacionado con mal pronóstico, lo que no significa que esté relacionado en la génesis tumoral.

Mutaciones del P53 fueron detectadas en el 50% de cáncer de ovario, sugiriéndose que la pérdida de la función del gen supresor tumoral facilita la transformación.

Cáncer de ovario familiar

Un subset de cánceres de ovario es considerado actualmente como de probable origen genético. Hasta hace poco tiempo había poca evidencia en la literatura en relación a que estos tumores pudieran tener un origen familiar o genético. En 1979, se reportó una familia en la cual cinco miembros, tomando tres generaciones (abuela, tres hermanas y una nieta), habían desarrollado cáncer epitelial del ovario. Poco tiempo después, cinco miembros de una segunda familia, tomando dos generaciones (tres hermanas, una prima hermana y su hija) fueron atendidas por cáncer de ovario.

La revisión de la literatura reveló que hasta 1970, el cáncer de ovario familiar fue reportado en sólo cinco familias. En contraste, durante la siguiente década, 26 familias más fueron documentadas con cáncer de ovario familiar.

En respuesta a este real incremento en la incidencia de cáncer de ovario familiar y por la necesidad de un adecuado consejo genético, en 1981 se abrió un Registro de cáncer familiar de ovario en el Roswell Park Cancer Center. Fue postulado que si se estable-

cía una transmisión autosómica dominante, el consejo genético para una ooforectomía profiláctica en una edad apropiada, podría conducir a una disminución en las tasas de mortalidad en estas familias.

El primer reporte del registro fue en 1984, documentando 201 casos en 94 familias. Luego de la recolección inicial de 76 casos, entre 1982 y 1988 el número medio denunciado fue de 17 por año. La muerte, el 20 de mayo de 1989, de la comediente Gilda Radner, que generó un artículo del *Washington Post*, referido al registro y a la posible causa genética del cáncer de ovario, incrementó el registro de casos en el último semestre de 1989 a 114.

Artículos periodísticos sobre el registro aparecieron pronto en *New Times*, *Los Angeles Times*, *Philadelphia Enquirer*, *Ladies Home Journal*, *Reader's Digest* y *Ms Magazine*, entre otras. En los primeros 6 meses de 1990 más de 60 millones de telespectadores recibieron información sobre el registro por las cadenas ABC, CBS, NBC y redes de cable.

Por esta gran expectativa de una posible relación genética, dadas por los medios de comunicación masivos, el registro hoy recibe información sobre una nueva familia con cáncer de ovario familiar por día. Hasta diciembre de 1990 el registro ha seleccionado 1336 casos de cáncer de ovario en 597 familias. Brazos de este registro se han abierto en Italia, Francia y Australia.

Todo esto muestra claramente que el cáncer de ovario familiar no es raro, en contraposición a lo que fue expuesto desde 1930 hasta 1970.

Dos condiciones se asocian al cáncer de ovario familiar:

- 1 - La forma más común, cual es la restringida al cáncer de ovario, llamada "sitio específica";
- 2 - El síndrome cáncer de mama/ovario, el cual agrupa cánceres de mama y ovario en extensos árboles genealógicos, sumándose a esto varios síndromes genéticos con una incidencia aumentada de tumores de ovario no epiteliales, incluyendo disgenesias gonadales (disgerminoma); síndrome de Peutz Jeghers (pigmentación mucocutánea o poliposis gastrointestinal, tumores de las células de la granulosa y cistadenoma) y síndrome de nevus de células basales.

Puesto que el cáncer de ovario sitio específico es heredable con un patrón autosómico dominante con penetrancia variable, las hermanas e hijas en familias con historia de cáncer de ovario familiar (dos o más familiares de primer grado: madre/hija/hermana) pueden tener tanto riesgo como del 50% de desarrollar la enfermedad. Esto lo comparamos con el 1,4% (1 en 70) de chances para mujeres sin historia familiar.

Por esta razón se ha recomendado que estas mujeres vayan a una ooforectomía profiláctica a los 35 años si han completado su familia.

También se han registrado casos en familiares de segundo grado, y aun cuando no tienen el riesgo tan ele-

vado como del 50% en aquello en los cuales hay un familiar de primer grado y uno de segundo grado, se justifica un screening a edades tempranas, y eventualmente ooforectomía profiláctica a partir de los 35 años. El cáncer de ovario familiar sitio específico, se piensa que se hereda en forma autosómica dominante y los varones no afectados pueden transmitirlo a sus hijas.

De los factores de riesgo para cáncer de ovario, ninguno sobrepasa al de un familiar de primer grado con antecedente de cáncer de ovario, que a su vez desciende de una familia con cáncer de ovario familiar. De aquí la necesidad de incrementar la educación pública para el control de estos grupos de alto riesgo.

La anomalidad genética específica que la causa no ha sido reportada. Alteraciones de los proto-oncogenes, los cuales son genes celulares normales que resemejan los oncogenes retrovirales por ampliación o por alteraciones estructurales en su secuencia de bases, pueden asociarse a la inducción de una gran variedad de enfermedades malignas en el humano, incluyendo el cáncer de ovario.

La consulta más frecuente consiste en el riesgo de cáncer de ovario en las hijas de familias en las cuales sólo la madre tiene cáncer de ovario. La posibilidad que sea el primer signo de un cáncer hereditario, es el resultado de un evento genéticamente iniciado. Se postuló que si la enfermedad de las hijas era hereditaria, esto debía ocurrir a una edad más temprana que en las madres. Se identificaron 136 casos madre/hija: de estos, 72 registraron la edad en la cual apareció el cáncer de ovario, la edad media de las madres fue de 60,3 años, mientras la edad media de las hijas fue 47,5 años ($p < 0,001$).

Las interpretación de este dato debe ser realizada con precaución, pues otros factores fuera de la herencia pueden explicar estas diferencias. Por ejemplo, uno debe esperar que las hijas de mujeres con cáncer de ovario vean al médico a una edad más temprana, o que las técnicas de diagnóstico sean mejores que en la generación anterior. El síndrome de cáncer familiar mama/ovario puede estar en familias en que hay una combinación de cáncer epitelial del ovario y mama. Mujeres con este síndrome, tienen tendencia a desarrollar cáncer a edades muy tempranas y con mayor frecuencia de bilateralidad mamaria.

Se han identificado recientemente dos genes BRCA 1 y BRCA 2 que confieren predisposición al cáncer de mama y ovario.

El riesgo para cáncer de mama en mujeres con mutación de BRCA 1 es estimado en 3,2% para edades de 30 años, 19% para los 40 años, 50% a los 50 años, 54% para los 60 años y del 85% para los 70 años.

El riesgo para cáncer de ovario parece ser variable, estimándose del 26% para edades de 70 años, pero las pacientes que desarrollan cáncer de mama, tienen un riesgo acumulativo de 44% para cáncer de ovario a los 70 años.

Mujeres con mutación de BRCA 2 tienen menos riesgo para cáncer de mama que el de BRCA 1 mientras que el riesgo cumulativo para cáncer de ovario es estimado a menos del 10% para edad de 70 años.

Existen recomendaciones del Cancer Genetics Studies Consortium (CGSC) que valora el efecto social/psicológico del test genético. Estas recomendaciones están dirigidas a aquellos individuos que tienen inherente predisposición al cáncer.

Para los que poseen mutación de BRCA 1, se recomienda a partir de los 25 a 35 años ecografía transvaginal con adición de doppler color y medición sérica de CA 125, realizando la ecografía fuera del periodo de ovulación, para reducir la frecuencia de falsos positivos. Para el BRCA 2, su bajo riesgo hace que este tipo de control tenga pocos beneficios.

Ooforectomía profiláctica. Existen opiniones encontradas para recomendar la ooforectomía profiláctica como medida de reducir el riesgo de cáncer de ovario hereditario, sin embargo a mujeres con mutación del BRCA 1 se le puede plantear esta opción. En el caso de BRCA 2 su beneficio es totalmente incierto.

No se conoce con exactitud la edad en la que se debería hacerse esta profilaxis. Recientemente el consenso de la National Institute of Health (NIH) recomendó que a una mujer con 2 o más casos de cáncer de ovario en familiares de primer grado debe ofrecérsele la posibilidad de ooforectomía después de completada su paridad a los 35 años, basándose en que la media de edad en esta circunstancia es a los 40 años. Sin embargo se han reportado casos aislados de enfermedad peritoneal diseminada luego de este proceder. En el registro de Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry se reportaron 2.221 casos de cáncer de ovario familiar, realizándose en 324 ooforectomías profilácticas, de las cuales 6 desarrollaron carcinoma peritoneal primario, indistinguible histológicamente del adenocarcinoma primario del ovario.

DIAGNOSTICO DE LOS TUMORES EPITELIALES MALIGNOS DEL OVARIO

La mayoría de las mujeres no presentan síntomas por un periodo largo de tiempo, y cuando éstos se expresan lo hacen al comienzo en forma vaga e inespecífica.

Cuando la masa pélvica se ha desarrollado volumétricamente puede comprimir la vejiga o el recto, expresándose mediante una mayor frecuencia miccional o constipación. Posteriormente pueden percibir una distensión abdominal baja, aumento del volumen abdominal, dolor y/o dispareunia. Ocasionalmente, síntomas agudos tales como el dolor secundario a la rotura o la torsión.

En estadios más avanzados la presencia de ascitis, metástasis del epiplón mayor o intestinales, se accom-

pañan de cuadros suboclusivos u oclusivos, náuseas, vómitos y anorexia.

En algunas ocasiones presentan metrorragia, que no debe ser interpretada como resultado de un proceso de invasión por continuidad, sino una respuesta a los altos niveles estrogénicos generados por la estroma tumoral (estroma funcinante de los tumores no funcionantes). Uno de los signos más importantes en el examen ginecológico es la presencia de una masa pélvica, de consistencia dura, superficie irregular, fija a la pelvis. Esto se puede sumar a la palpación de una masa abdominal y/o signo del témpano en la zona supraumbilical de haber ascitis. En otras ocasiones la masa tumoral ovárica es muy pequeña, predominando la semiología de su diseminación abdominopelviana.

Comprobada la presencia de un tumor de probable origen ovárico es fundamental determinar la naturaleza benigna o maligna del mismo.

Los tumores ováricos benignos tienen en su gran mayoría un pedículo largo que permite su movilización durante el examen ginecológico, son de superficie lisa y de consistencia casi siempre quística.

Los tumores malignos comienzan su evolución en forma solapada y no ofrecen síntoma precoz alguno que permita descubrirlos (fase preclínica o asintomática). Es en estas circunstancias, donde se han efectuado grandes esfuerzos, investigando métodos diagnósticos, ya sea en forma de screening o su aplicación asistencial.

En un intento clínico no siempre tan fácil en la práctica como en la descripción didáctica, podemos presentar algunas de las características que nos hacen sospechar de la benignidad o malignidad de un tumor:

- 1- La edad de la paciente: es de trascendental importancia, dado que los tumores epiteliales malignos suelen prevalecer en la posmenopausia. Además, un ovario palpable en una paciente con dos o más años de menopausia, debe despertar un elevado índice de sospecha de neoplasia ovárica, estando indicada como veremos después la puesta en marcha de una metodología diagnóstica que puede llevar a la laparoscopia o laparotomía.
- 2- El crecimiento rápido abdominal, relatado por la paciente, puede hacernos pensar en patología maligna más que benigna. La bilateralidad del proceso, junto con su consistencia sólida, orientan hacia la malignidad.
- 3- La fijación es una característica, aunque no es un elemento categórico de malignidad.
- 4- La ascitis es un componente frecuente del carcinoma de ovario, aunque también puede hallarse en tumores benignos asociada con hidrotórax, constituyendo el síndrome de Meigs, en el cual el estudio citológico siempre es negativo, a diferencia de la ascitis producto de procesos malignos, que puede llegar a ser positiva.

- 5- La superficie lisa del tumor habla de su posible benignidad, aunque no en forma absoluta.
- 6- La palpación de masas consistentes duras, irregulares, alejadas del tumor ovárico, así como el reconocimiento en el Douglas, deformaciones nodulares, poco dolorosas, son el elemento más categórico desde el punto de vista clínico de un cuadro de malignidad en avanzado estadio evolutivo.
- 7- La diseminación a distancia se puede reconocer por una simple radiografía de tórax mediante la presencia de derrame pleural (cuyo origen debe ser evaluado mediante un estudio citológico), o mediante ecografía hepática, que puede expresar múltiples nódulos metastásicos, pero dichas expresiones generalmente se acompañan de grandes manifestaciones clínicas abdominales. La tomografía computada es de utilidad para el estudio hepático y la determinación de masas retroperitoneales (ganglionares) cuando ellas presentan un diámetro mayor de 2 cm.

Debemos recordar que la diseminación peritoneal, aun muy extensa pero de pequeñas formaciones nodulares, común en los cánceres ováricos, generalmente no se puede diagnosticar con ningún método complementario, como la ecografía, la tomografía computada y la resonancia magnética, siendo solo evidenciables en el acto laparotómico o laparoscópico.

El diagnóstico certero y la correcta estadificación del cáncer de ovario requiere una laparotomía exploradora, dado que no existe ningún método complementario de diagnóstico que pueda reemplazarlo. La evaluación preoperatoria debe excluir al cáncer metastásico en el ovario, siendo necesario un estudio colonoscópico en toda paciente que evidencia melena o sangre oculta. En forma rutinaria, nosotros estudiamos estos casos con radiología contrastada de colon por enema, dado que el tumor secundario o metastásico del ovario es muy frecuente, siendo generalmente el primario un cáncer de colon y más infrecuentemente de estómago.

Las posibilidades de detectar al cáncer de ovario en un estadio inicial, es hoy en día uno de los desafíos más trascendentales de la ginecología, teniendo en cuenta su alta mortalidad, por ser diagnosticado generalmente en estadios avanzados III o IV.

La posibilidad de sobrevida es directamente proporcional al estadio diagnosticado, presentando el Estadio I una sobrevida a 5 años del 90%, el Estadio II del 70% y los Estadios III y IV del 20%.

Tres son los métodos que disponemos en la actualidad para efectuar un diagnóstico clínico lo más precoz posible: la ecografía, el doppler color y el dosaje sérico de CA 125. La bibliografía abunda en reportes que marcan la utilidad o no de estos métodos para el fin que perseguimos.

La mayoría de las publicaciones se refieren a los beneficios o no de la aplicación de esta metodología

en forma de screening, el cual podemos definirlo como un procedimiento organizado, periódico, efectuado sobre grandes grupos poblacionales con propósito de detectar enfermedad, es decir, la organización va en busca de la población a estudiar, diferenciándose del diagnóstico que el médico puede efectuar en quien lo consulta. Esta aclaración es importante ya que la utilidad dependerá de cómo se aplique cada técnica. El CA 125 es una glicoproteína de gran peso molecular, desconociéndose su función biológica. Por técnicas inmunohistoquímicas se la puede determinar en el epitelio celómico, amnios y en un amplio espectro de tejidos adultos normales que incluyen: pleura, pericardio y peritoneo, pero no en el ovario adulto normal. Es un constituyente del moco bronquial y cervical pudiendo determinarse también en el endometrio, endocervix y endosalpinx normales.

Los niveles están elevados en el embarazo temprano, algunos casos de endometriosis y enfermedad inflamatoria pélvica (EPI).

Sólo el 1% de los adultos sanos tienen valores séricos por encima del normal (no mayor de 35 U/ml), en oposición con el 6% de los pacientes con enfermedad benigna y el 28% de casos de procesos no ginecológicos.

Lo más importante y estrictamente relacionado con el tema que vamos a desarrollar es que está elevado en más del 80% de los cánceres epiteliales no mucinosos del ovario.

Esta última característica lo hace útil en 5 posibles situaciones:

- 1) Como screening para cáncer de ovario
- 2) Evaluación de masa pélvica presumiblemente, tumoral.
- 3) Monitoreo del tratamiento del cáncer de ovario.
- 4) Como predictor de la probabilidad de una respuesta terapéutica.
- 5) Como detector de enfermedad recidivante.

Es aceptado que la utilización exclusiva del CA 125 es menos útil que la ecografía como único método para detectar lesiones primarias asintomáticas del ovario, a diferencia de los casos de enfermedad recurrente de cáncer de ovario, donde la determinación del CA 125 es mucho más efectiva que la ecografía o la tomografía computada.

El uso de otros marcadores biológicos para la detección precoz ha sido muy limitado por su baja sensibilidad y pobre valor predictivo, habiendo sido investigado: el Ca 15.3 / Ca 19.9 / Ca 54.61 / Ca 72.4 / CEA / HMFG 2 / IL 10 / LSA / MCSF / NB 70 K / OUX 1 / PLAP / TAG 72 / TNF / TPA y UGTF, solos en o en distintas combinaciones. Medidas seriadas de tres marcadores tienen una sensibilidad que está en el rango de la ecografía transvaginal.

La ecografía como método aislado, es el más efectivo para el screening, por su sensibilidad, especificidad y ser bien tolerado por los pacientes, además de presentar mínimas variaciones interobservadores.

Hay mucha información disponible concerniente a

la eficacia del screening, algunas alentadoras y otras no, pero la mayoría están basadas en datos incompletos o tiempos cortos de observación, que dificultan la interpretación de los resultados. La crítica más importante al screening es la realización de muchos procedimientos invasivos para ratificar la sospecha, con pocos resultados positivos, produciendo altos costos.

El doppler color fue propuesto para diferenciar entre lesiones benignas y malignas del ovario basado en la posible determinación de la neovascularización con anormal baja resistencia del flujo de sangre detectable en los tumores malignos.

Las observaciones hechas a partir de la década del 80, indican que puede ser utilizado para la detección del cáncer ovárico, sin embargo son resultados conflictivos que conducen a grandes controversias, no pudiendo para algunos ser usado en la decisión clínica por su pobre especificidad, que es inferior en la post que en la premenopausia, condición que favorece al grupo etario a examinar.

El doppler color, que si bien parecería no ser fundamental en la práctica de rutina, puede dar información adicional en casos específicos, valorando las masas anexiales detectadas ecográficamente, logrando una sensibilidad del 93% y especificidad del 85%.

La combinación de la ecografía junto con examen pélvico y determinación sérica de CA 125 parecían mejorar los resultados.

Un volumen ovárico mayor o igual a 20 cm³ en la premenopausia y mayor o igual a 10 cm³ en la posmenopausia medidos ecográficamente, son considerados anormales. La presencia de cualquier proyección papilar es considerado anormal, independientemente del volumen. Estas características ecográficas específicas lo hacen el método individual más efectivo, que junto con CA 125, pueden hacer diagnóstico más precoz disminuyendo la mortalidad. En la actualidad, la ecografía, el CA 125 y el doppler color han encontrado su lugar en los estudios de screening, ocupando cada uno un rol específico en los algoritmos propuestos, destacándose el de De Priest y colaboradores (fig. 17-11).

Como se puede observar en este algoritmo, la ecografía anormal siempre lleva a la cirugía, independientemente del valor del CA 125 y el doppler color, cuya función es aproximar el diagnóstico de benignidad o malignidad, pero de ninguna manera modifican la conducta quirúrgica. Sin embargo, cuando los tres métodos son concordantes los valores predictivos positivos y negativos pueden llegar al 100%. La laparoscopia, si bien es un método cruento, entra en el arsenal diagnóstico de las masas anexiales. En 1990 la Asociación Americana de Laparoscopia Ginecológica (AAGL) publicó un artículo determinando que el 15% de las laparoscopias efectuadas en masas anexiales fueron convertidas a laparotomía por demostrar durante el acto laparoscópico patología de mayor envergadura.

Las indicaciones están en continuo aumento, sien-

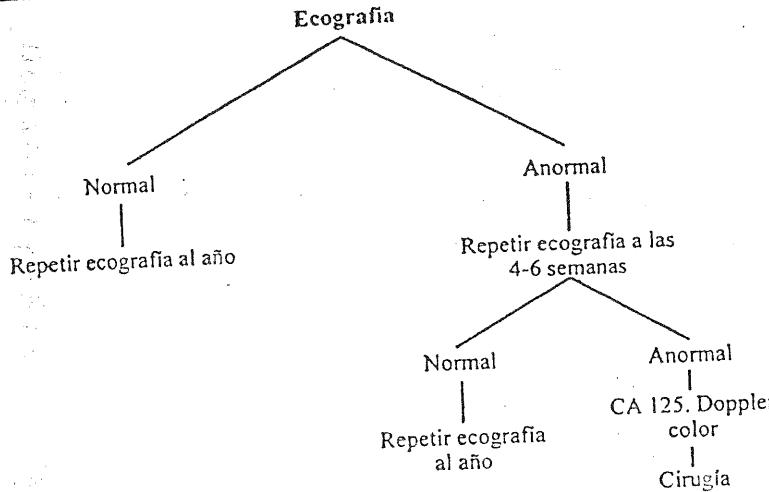


Fig. 17-11. Algoritmo de De Priest y colaboradores.

do las más frecuentes las relacionadas con patología anexial. Debemos hacernos una pregunta: ¿se puede excluir la presencia de cáncer de ovario, de una masa anexial en una evaluación preoperatoria? Si bien la frecuencia de cáncer de ovario en las masas anexiales persistentes es baja, eso no quiere decir que sea inexistente en la pre y posmenopausia. En la actualidad con la aplicación de mediciones séricas de CA 125, ecografía, doppler color, completada en algunos casos con laparoscopia diagnóstica, el riesgo de error es realmente mínimo.

Algunas características de las masas anexiales son indicación de laparotomía; tamaño mayor de 10 cm, formaciones sólidas o quísticas con papillas, elevación del CA 125 y sospecha con doppler color.

ESTADIFICACION DE LOS TUMORES MALIGNOS EPITELIALES DEL OVARIO

La estadificación de la FIGO se basa fundamentalmente en los hallazgos de la exploración quirúrgica, o sea en una estadificación quirúrgica, dado que la verdadera extensión de la enfermedad no puede ser verificada por ningún otro método diagnóstico. La evaluación preoperatoria debe excluir la presencia de metástasis extraperitoneales, siendo este casi su valor exclusivo. Ante la comprobación de un tumor maligno de ovario la incisión debe ser xifopubiana, dado que ella va a permitir efectuar el acto terapéutico y de estadificación en forma simultánea. Si bien con una finalidad puramente didáctica, separaremos ambas actitudes y sólo analizaremos los elementos de la

estadificación. Si el cáncer de ovario se encuentra confinado aparentemente al ovario o la pelvis, una estadificación meticulosamente reglada debe ser efectuada.

- 1- Obtención del material de ascitis si esta existe, en caso contrario se debe realizar lavado con solución fisiológica de la pelvis, parietocólicos derecho e izquierdo, diafragma derecho y porción central del abdomen, cuyo estudio citológico será analizado separadamente.
- 2- Exploración de la superficie de todas las vísceras abdominales, intestino delgado, intestino grueso, superficie hepática, vesical, hemidiaphragma derecho.
- 3- Cualquier área sospechosa sobre la superficie peritoneal debe ser biopsiada. Si no existiesen evidencias de enfermedad deben efectuarse múltiples tomas biópsicas del peritoneo prevesical, fondo de saco de Douglas, parietocólicos derecho e izquierdo, mesenterio intestinal, hemidiaphragma derecho (el número de biopsias realizadas debe ser entre 20 y 30).
- 4- El epiplón mayor debe ser resecado desde el colon transverso, procedimiento llamado omentectomía infracólica, debido a que es un lugar de asiento muy común de metástasis microscópicas.
- 5- El ligamento gastrocólico debe ser cuidadosamente examinado. Mediante la mínima sospecha, resecado (nosotros no efectuamos en forma rutinaria la resección del ligamento gastrocólico).

6- La linfadenectomía pélvica y lumboaórtica es efectuada en los estadios I y II, dado que pueden presentar compromiso ganglionar lumboaórtico que oscila entre el 18 y 20%. Pasando a pertenecer ante su positividad al estadio III.

7- La linfadenectomía en el estadio III si bien puede ser discutible desde el punto de vista terapéutico, no es necesaria para la estadificación, puesto que su compromiso no modifica el estadio, sólo su subcategorización.

La estadificación quirúrgica es fundamental, ya que modifica los aparentes estadios I y II en el 30% de los casos por la presencia de metástasis ganglionares y abdominales, encontrándose en estos casos biopsias positivas diafragmáticas en el 7,3%, en el epiplón 8,6%, en los ganglios pélvicos en el 5,9%, en los

ganglios lumboaórticos en el 18,1% y en el 26,4% en el resto de las biopsias y lavado peritoneal.

Normas de la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC)

Las definiciones de las categorías T se corresponden con los diferentes estadios aceptados por la FIGO. Se incluyen ambos sistemas para su comparación.

Normas para la clasificación

Debe existir confirmación histológica de la enfermedad para poder clasificar los casos en función del tipo histológico. La FIGO recomienda una versión simplificada de la tipificación histológica de la OMS (Clasificación Histológica Internacional de Tumores, Nº 9, OMS, Ginebra, 1973). Debe registrarse el grado de diferenciación.

Clasificación clínica TNM

T- Tumor primario

Categorías TNM	Estadios FIGO	
TX		No se puede evaluar el tumor primario.
T0		No existen signos de tumor primario.
T1	I	Tumor limitado a los ovarios.
T1a	IA	Tumor limitado a un ovario; cápsula intacta, ausencia de tumor en la superficie ovárica; ausencia de células malignas en líquido ascítico o en los lavados peritoneales.
T1b	IB	Tumor limitado a los dos ovarios; cápsula intacta, ausencia de tumor en la superficie ovárica; ausencia de células malignas en líquido ascítico o en los lavados peritoneales.
T1c	IC	Tumor limitado a uno o ambos ovarios con alguna de las siguientes características: cápsula rota, presencia de tumor en la superficie ovárica, células malignas en líquido ascítico o en los lavados peritoneales.
T2	II	Tumor que afecta a uno o ambos ovarios con extensión a la pelvis
T2a	IIA	Extensión y/o implantes en útero y/o trompas; ausencia de células malignas en líquido ascítico o en los lavados peritoneales.
T2b	IIB	Extensión a otros tejidos pélvicos; ausencia de células malignas en líquido ascítico o en los lavados peritoneales.
T2c	IIC	Extensión pélvica (2a o 2b) con presencia de células malignas en líquido ascítico o en los lavados peritoneales.
T3 y/o N1	III	Tumor que afecta a uno o ambos ovarios con metástasis peritoneales confirmadas microscópicamente fuera de la pelvis y/o metástasis ganglionares regionales.
T3a	IIIA	Metástasis peritoneales inmicroscópicas fuera de la pelvis.
T3b	IIIB	Metástasis peritoneales macroscópicas fuera de la pelvis de diámetro máximo menor o igual a 2 cm.
T3c	IIIC	Metástasis peritoneales fuera de la pelvis de diámetro máximo mayor de 2 cm y/o metástasis ganglionares regionales.
M1	IV	Metástasis a distancia (excluidas las metástasis peritoneales).

Nota: Las metástasis de la cápsula hepática se clasifican como T3/estadio III, y las metástasis del parénquima hepático como M1/estadio IV. El derrame pleural debe presentar una citología positiva para ser clasificado como M1/estadio IV.

Ganglios linfáticos regionales

Los ganglios linfáticos regionales son los que siguen a continuación:

- (1) Ganglios hipogástricos (obturadores).
- (2) Ganglios ilíacos comunes.
- (3) Ganglios ilíacos externos.
- (4) Ganglios sacros paraaórticos.
- (5) Ganglios paraaórticos.
- (6) Ganglios inguinales.

N- Ganglios linfáticos regionales

- Nx No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
- N0 No se demuestran metástasis ganglionares regionales.
- N1 Metástasis ganglionares regionales.

M- Metástasis a distancia

Mx No se puede evaluar la presencia de metástasis a distancia.

M0 No existen metástasis a distancia.

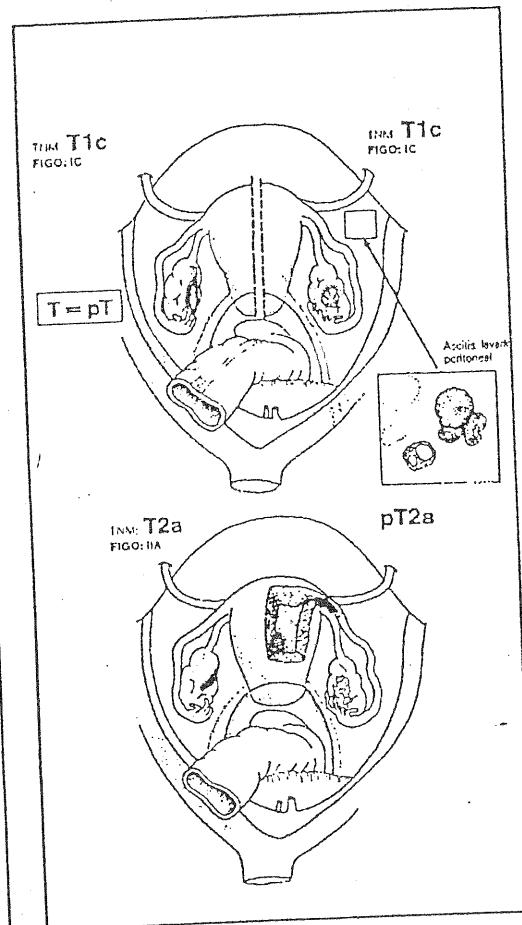
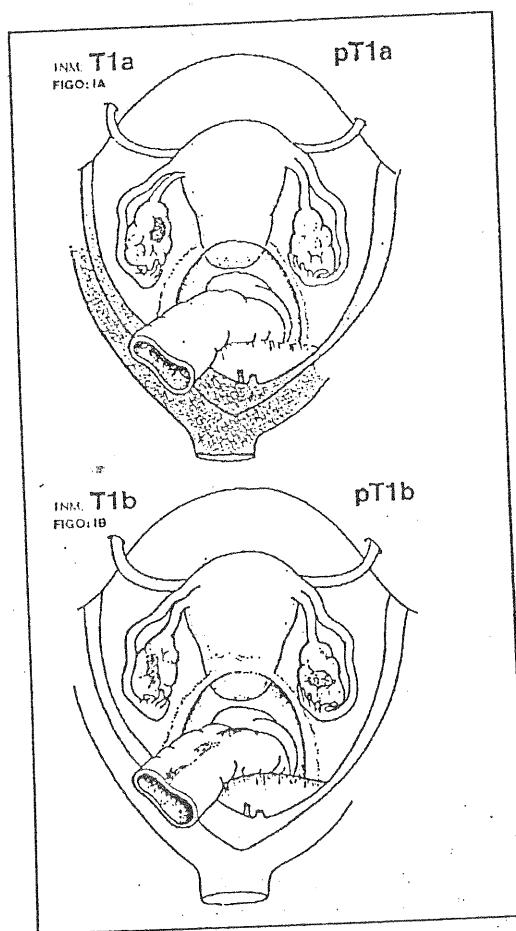
M1 Metástasis a distancia.

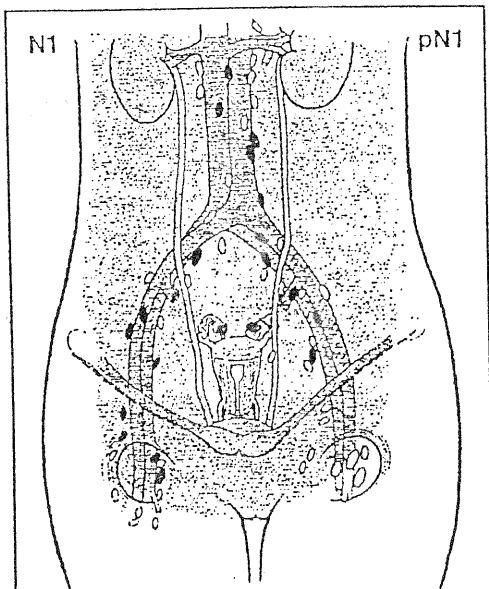
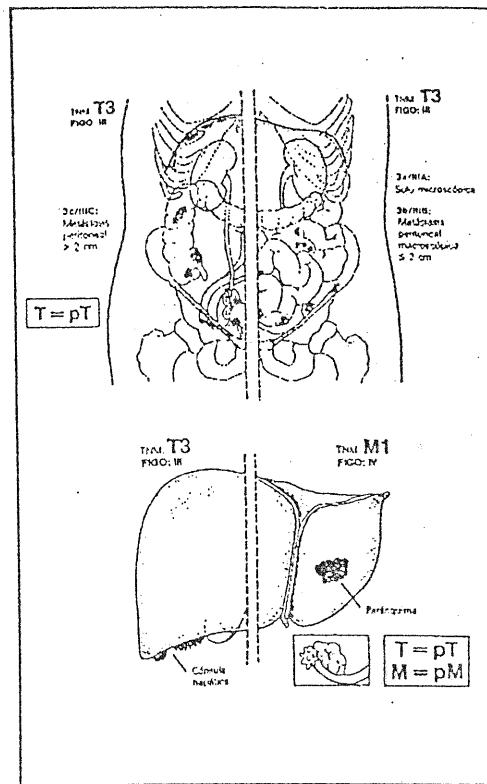
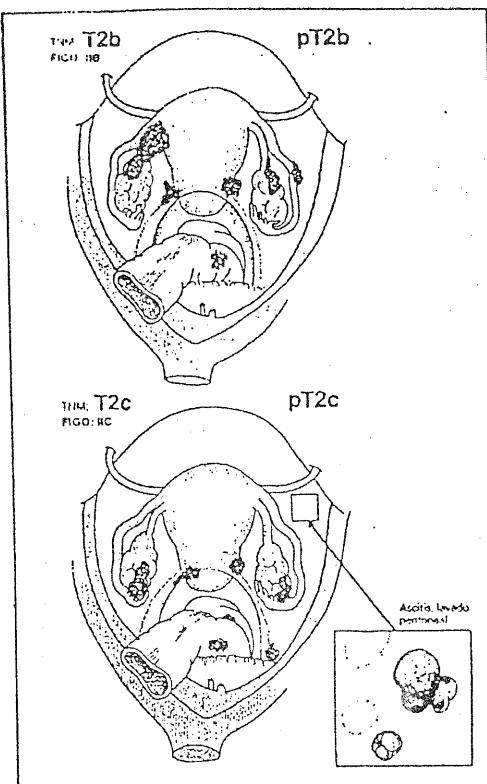
Clasificación anatopatológica pTNM

Las categorías pT, pN y pM se corresponden con las categorías T, N y M.

**TRATAMIENTO DE LOS TUMORES
EPITELIALES MALIGNOS DEL OVARIO
(ORIGINADOS EN EL EPITELIO
SUPERFICIAL DEL OVARIO)**

La mayoría de los cánceres de ovario son de tipo mülleriano (80 a 95%) generalmente diagnosticado más allá del estadio I.





N - Ganglios linfáticos regionales
 NX - No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
 NO - No se demuestran metástasis ganglionares regionales.
 N1 - Metástasis ganglionares regionales.

El tratamiento primario y esencial para el cáncer de ovario es el quirúrgico, consistente en la ejecución de una cirugía de citorreducción y estadificación simultánea.

Podemos definir como cirugía de citorreducción a la extirpación de toda masa tumoral macroscópicamente evidente pelviabdominal. Para lograr esto en el estadio I (E I) es suficiente con la realización de una anexohisterectomía total con omentectomía (extirpación del epiplón mayor).

Son muy frecuentes las metástasis tumorales que comprometen distintas partes del peritoneo y visceras pelviabdominales más allá del estadio I, debiendo realizarse en estos casos, para lograr una citorreducción completa además de la anexohisterectomía total con omentectomía, grandes extirpaciones de intestino grueso, delgado, parte de vejiga, etcétera.

El concepto fundamental en el tratamiento quirúrgico de esta patología, es tener en claro que lo importante no está en todo lo que se extirpa, sino en lo que se deja. Si el cirujano extirpó un tumor de un kilogramo o más pero dejó un remanente de por ejemplo 3 cm, la posibilidad de curación es mínima. Es por ello que antes de efectuar grandes resecciones, se deberá tener presente que ésta será útil sólo si se extirpa toda la masa tumoral macroscópicamente evidente de la pelvis y el abdomen.

Es importante describir detalladamente el compromiso de todos los órganos involucrados por la enfermedad y el volumen comprometido.

La estadificación quirúrgica es un acto irreemplazable, dado que ningún método complementario de diagnóstico tiene tanta sensibilidad y especificidad, es por ello que cuando el tumor parece limitado sólo a los ovarios, además de la anexohisterectomía total con omentectomía se deben realizar múltiples muestras para estudios biópsicos, de peritoneo prevesical, pélvico, de parietocólico derecho e izquierdo, de mesenterio, de hemidiafragma derecho y cualquier zona que parezca sospechosa, dado que el estudio microscópico de las muestras obtenidas nos permitirán definir con precisión cual es el estadio del caso y valorar mejor su pronóstico. Se comprenderá fácilmente que la incisión a realizar debe ser xifopubiana.

La linfadenectomía pélvica y lumboaórtica debe efectuarse siempre en los casos que parecieran ser estadios I - II puesto que si algún ganglio fuera metástásico estaríamos en presencia de un estadio III mientras que en los estadios III la presencia de metástasis ganglionares no modifica el estadio, por lo que algunos centros no lo realizan en estas circunstancias.

La frecuencia de metástasis ganglionares pélvicas lumboaórticas varían de acuerdo al estadio de la enfermedad. E I, 12%; E II, 36%; E III, 63%; E IV, 70%.

No se debe confundir el concepto de linfadenecto-

mía, con el de extirpación de masas ganglionares voluminosas, que sería parte de la citoreducción.

Factores pronósticos

Algunos autores han tratado de realizar una valoración pronóstica de acuerdo al tipo histológico, considerando al seroso papilar de mayor agresividad que el endometriósico. Lo cierto es que sólo es de significación el grado de diferenciación tumoral (G1, G2, G3), independientemente del subtipo, claro está que refiriéndose a los estadios más iniciales, no teniendo valor en los casos avanzados.

Los G1, G2, a diferencia de los G3, tienen mejor sobrevida, mayor posibilidad de second look negativo implicando consecuentemente menor índice de recidiva.

El grado nuclear y grado mitótico también son predictores de pronóstico, pero de menor importancia que el grado de diferenciación.

Los estudios de citología de flujo mediante los cuales se determina la ploidía celular del tumor, han determinado que los aneuploides tienen peor pronóstico.

Actualmente se está tratando de relacionar la sobrevida con la expresión de oncogenes, sobresaliendo el Her 2 Neu, que parece determinar un pronóstico desfavorable.

De cualquier manera, tenemos que tener en claro que el peor factor pronóstico en cáncer de ovario es si en el acto operatorio se deja lesión residual.

CONDUCTA TERAPEUTICA Y ESTADIFICACION DE CANCER DE OVARIO

Tumor circunscripto al aparato genital

- Laparotomía mediana xifopubiana
- Toma de muestra de líquido ascítico o en su ausencia lavado pelviabdominal para estudio citológico
- Anexohisterectomía total
- Omentectomía
- Biopsias múltiples (35 a 30) de:
- Peritoneo prevesical
 - Peritoneo pélvico
 - Parietocólicos derecho e izquierdo
 - Mesenterio
 - Hemidiafragma derecho
 - Biopsias de cualquier zona sospechosa
- Linfadenectomía pélvica y lumboaórtica

Tumor que se extiende más allá del aparato genital

- Se debe intentar realizar una citorreducción completa, aun mediante amplias resecciones viscerales. Cuando esto no es posible, se debe tomar una muestra de material para estudio histopatológico y realizar quimioterapia para posteriormente volver a intentar la citoreducción.

Características tumorales

Tumores borderline

- 1) Pacientes premenopáusicas
- 2) Frecuentes estadios tempranos
- 3) Generalmente limitados a un ovario
- 4) Respuesta incierta a la quimioterapia
- 5) El compromiso peritoneal y ganglionar afecta poco a la sobrevida global
- 6) Sobrevida global de todos los estadios a 10 años – 73%

Tumores epiteliales malignos

- 1) Pacientes mayores de 55 años
- 2) Frecuentes estadios avanzados
- 3) Generalmente no limitado a un ovario
- 4) Buena respuesta a la quimioterapia
- 5) El compromiso peritoneal y ganglionar afecta muy significativamente a la sobrevida
- 6) Sobrevida global de todos los estadios a 10 año – 19%

Tumores Borderline o tumores epiteliales de crecimiento activo

Del 10 al 15% de los tumores ováricos pertenecen a este grupo, el cual fue descripto por Taylor en 1929, quien destacó que estos casos tenían mejor pronóstico que los francamente malignos. Sin embargo recién en 1971, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) reconoció esta entidad con el nombre carcinoma de bajo potencial de malignidad, para luego, en 1973, la Organización Mundial de la Salud (OMS) adoptarla con el término de "procesos malignos Borderline".

Sólo en la última década se comenzó a conocer su comportamiento biológico. Los tipos histológicos incluyen los tumores serosos (los más comunes) mucinosos, endometroides, de células claras y de Brenner.

Existen criterios estrictos para el diagnóstico que comprenden:

1. Proliferación epitelial con formación de papilas y pseudoestratificación.
2. Atipia nuclear e incremento de la actividad mitótica.
3. Ausencia de invasión verdadera del estroma.

El CA 125 es positivo en el 65% de los tumores serosos y en menos del 30% de los mucinosos.

Aunque estos tumores no son raros en pacientes mayores, se presentan generalmente en el grupo etario premenopáusico, con una media de diez años antes que el carcinoma invasor, y por lo común se encuentran confinados a un solo ovario.

La biopsia por congelación tiene en los verdaderos tumores malignos una sensibilidad del 93%, cayendo en los borderline al 44%.

En los casos de mujeres con paridad cumplida en las cuales la fertilidad no constituye un problema, la anexohisterectomía total es una terapéutica aceptable, mientras que jóvenes con deseos reproductivos cuando el tumor está limitado a un ovario, la ooforectomía unilateral con una correcta estadificación (múltiples biopsias peritoneales) es la indicación, aconsejando algunos la biopsia del ovario contralateral, aunque su compromiso sea infrecuente.

En casos muy seleccionados se ha comunicado el uso de quistectomías ováricas, terapéutica que nosotros desaconsejamos.

La sobrevida de estos tumores en estadio I es de más de 95% a 5 años.

El problema en estos casos se plantea ante la presencia de implantes peritoneales, donde el cirujano debe resecar toda enfermedad macroscópica, siendo controvertida la utilización o no de quimioterapia, basándose en el concepto que estos tumores tienen un largo tiempo de duplicación celular como para responder a tratamientos antiblásticos.

Algunos, han querido relacionar las posibilidades de sobrevida de estos tumores con las características de los implantes peritoneales (estos no implican el mismo concepto de diseminación que las metástasis peritoneales de los tumores francamente malignos) dividiéndolos en invasores o no invasores de acuerdo a características histológicas del componente epitelial y de la reacción desmoplástica (reacción del tejido conectivo) del estroma. Los resultados hasta el presente son muy confusos, no pudiéndose determinar que algún tipo de implante pueda predecir un mejor o peor pronóstico.

La frecuencia de ganglios comprometidos en pelvis, región lumboaórtica, mediastino, etcétera, ha sido reportado en estudios de casos quirúrgicos y autopsias, pudiéndose distinguir entre inclusiones glandulares benignas y la verdadera metástasis de los tumores de bajo grado. De cualquier manera éstos no tienen el mismo significado biológico que las metástasis ganglionares de los tumores epiteliales francamente malignos, puesto que en los tumores borderline con metástasis ganglionares la sobrevida es muy alta.

Quimioterapia

Sólo una pequeña parte de las pacientes tienen una enfermedad localizada y curable exclusivamente con cirugía, por lo que la quimioterapia es una modalidad frecuentemente asociada. Durante las dos últimas décadas se ha producido un gran progreso en el desarrollo de regímenes de mayor eficacia y menor toxicidad, mejorando las tasas de remisiones completas. Sin embargo esto se ha traducido en ténminos de modestas mejorías de sobrevida.

Las pacientes con estadio I a - I b, con tumores epiteliales bien o moderadamente diferenciados, son con-

siderados el grupo de mejor pronóstico y no requieren otra terapéutica que la quirúrgica, teniendo de esta manera una sobrevida expectada a 5 años mayor del 90%. En todos los demás casos podemos decir que en regla general se impone un tratamiento sistémico.

Desde 1950 a 1970 la quimioterapia posoperatoria más empleada fue la de agentes alquilantes, con índices de respuestas que variaron entre el 30 al 65%, no obstante la sobrevida lograda era de 8 a 19 meses.

Los más utilizados fueron el Melfalan y Ciclofosfamida y, en menor escala, el Corambucilo y Tiopeta, siendo la mielosupresión su principal efecto colateral con potencial leucemiogénico.

Desde mediados de la década del 60 se introdujeron agentes no alquilantes como la Doxorubicina, Hexametilmelamina, 5 - Fluorouracilo y Metotrexato.

Al principio de la década del 70 aparece el Cisplatino, que demostró una actividad muy significativa, dando lugar al empleo de quimioterapia combinada, que superó los resultados de los agentes únicos tanto en las respuestas logradas como en el índice de sobrevida.

Desde mediados de la época del 80 el régimen más utilizado fue la combinación de Cisplatino y Ciclofosfamida, siendo para algunos útil el agregado de Doxorubicina. A mediados de la década del 90 se introduce un análogo del Cisplatino, el Carboplatino que tiene la ventaja de ser menos nefrotóxico, neutrotóxico y ototóxico, siendo su límite la mielosupresión.

En la actualidad ya se consideran como droga de primera línea al Taxol o sus derivados generalmente en combinación con el Cisplatino o sus derivados.

Con respecto al número de ciclos más útiles, el empleo de más de 6 no parecería tener mejores resultados, es decir que en los casos de respuestas parciales luego de 6 ciclos, la prolongación de su aplicación no produce mayores beneficios.

Quimioterapia de segunda línea

La quimioterapia de segunda línea en los pacientes que no han respondido a los tratamientos de primera tiene resultados desalentadores, ya que casi ningún paciente tiene sobrevida prolongada luego del tratamiento inicial. Sin embargo se pueden distinguir dos grupos:

- Aquellos que no responden a tratamientos de primera línea, manifestando su falta de respuesta durante el tratamiento o luego de muy corto tiempo de terminado éste (6 meses o menos)
- Aquellos que responden con un tiempo libre de enfermedad prolongado (más de 1 año)

El grupo a) lo forman el conjunto de pacientes que no responden a la segunda línea, mientras que el b), si bien no logra grandes índices de remisiones, tiene un índice de respuesta de un 30%.

Nuevas investigaciones son necesarias para poder determinar si las estrategias terapéuticas de aplica-

ción de altas dosis, con trasplante autólogo de médula ósea, son útiles en la práctica médica.

Quimioterapia neoadyuvante

Basándose en la hipótesis de que la célula tumoral desarrolla resistencia a la quimioterapia en razón del tiempo, y que dicha resistencia es más probable que se produzca en pacientes con largos intervalos entre su óptima cirugía y el segundo intento citorreductivo, surge la idea de la neoadyuvancia en cáncer de ovario, que consiste en la aplicación de quimioterapia antes de realizar la terapéutica quirúrgica primaria.

Este modelo puede abrir la posibilidad de mejorar los resultados, pero actualmente es patrimonio de la investigación clínica.

Quimioterapia intraperitoneal

Se utiliza desde la década de 1950, pero con finalidades distintas. En un principio se empleó para paliar la formación de ascitis para luego perder aplicación con el advenimiento de nuevas drogas que por vía sistémica lograban mejores efectos. Actualmente es aplicable en las situaciones de enfermedad residual mínima, es decir inenos de 1 cm, o en second look negativos o microscópicamente positivos como terapéutica de consolidación; sin embargo las ventajas técnicas de esta vía de aplicación y las hipotéticas ventajas farmacológicas no parecen traducirse en grandes beneficios terapéuticos.

Radioterapia

Es difícil determinar el papel apropiado de esta modalidad terapéutica para el manejo de esta enfermedad. Los tipos de radioterapia que tienen relativas indicaciones son algunos radioisótopos como el P32 y la teleradioterapia. Actualmente se acepta que la radioterapia abdominopelviana puede tener un rol en algunos casos de enfermedad mínima, teniendo muy buenos índices de respuesta, pero con incidencias importantes de complicaciones, como fibrosis peritoneal reactiva, lesiones de intestino, adherencias, por lo que es poco utilizada. Algunos centros la aplican como terapéutica de consolidación, luego de un second look negativo, no siendo sus resultados totalmente claros como para ser considerada una terapéutica estándar.

Los isótopos radioactivos, por ejemplo el P32, tienen aplicación cada vez menos frecuente, especialmente luego de los second look negativos.

Laparotomía de revisión (second look)

Es la segunda laparotomía luego de la cirugía citorreductiva y posterior quimioterapia, en pacientes sin evidencia clínica de enfermedad, con la finalidad de

poder determinar el estado de la cavidad pelviabdominal. Los hallazgos del second look los clasificamos en:

- a) Negativos (macroscópica y microscópicamente negativos)
- b) Microscópicamente positivos (macroscópicamente negativos)
- c) Macroscópicamente positivos (macroscópica y microscópicamente positivos)

La técnica quirúrgica del second look consiste: en una laparotomía amplia xifopubiana para efectuar un lavado peritoneal de abdomen y pelvis para estudio citológico y múltiples biopsias del peritoneo pélvano, ambos parietocálicos; hemidiaphragma derecho, inspeccionando y palpando todo el contenido de la cavidad peritoneal pélvicoabdominal. Se efectúan múltiples biopsias al igual que en la cirugía primaria, y si existiese un tumor evidente de pequeño volumen que no fue evidenciable con los métodos auxiliares de diagnóstico clínico, se debe resecar en su totalidad, dado que, como veremos después, es uno de los pocos rescates quirúrgicos que producen un real aumento de sobrevida.

No se debe confundir second look con cirugía citorreductiva secundaria, que también analizaremos posteriormente. Esta laparotomía de revisión es un procedimiento quirúrgico mayor, con baja morbilidad, cuya complicación más frecuente es el fleo prolongado inmediato, debido a la palpación visceral minuciosa con un tiempo operatorio de 1 hora. Las pacientes con tumores de bajo grado, en estadios tempranos, en los que se ha podido realizar una citorreducción completa primaria, son las que ofrecen mayores posibilidades de hallazgos negativos de second look.

Los casos de cáncer avanzados, en los que se logró una citorreducción completa los hallazgos del second look positivos no son frecuentes.

De cualquier manera se debe tener claro el concepto que second look negativos no significan curación, ya que el 40% de éstos presentarán una recidiva.

Estos datos, junto a la falta de segunda línea efectiva de quimioterapia, hace que la laparotomía de revisión, con finalidad terapéutica estándar sea muy cuestionada, siendo realizadas en muchos centros sólo en protocolos de investigación clínica.

Existen defensores del second look, que se basan en la afirmación de que la resección de un pequeño tumor residual, que por los métodos clínicos pasó inadvertido, podría aumentar la sobrevida.

Es opinión unánime que en los estadios I, luego de un tratamiento quirúrgico adecuado, no se justifica el second look, teniendo en cuenta que éste es por regla general negativo.

Se ha evaluado la posibilidad del second look laparoscópico, que tendría la ventaja de evitar la gran laparotomía, teniendo a su vez las siguientes desventajas:

- no se puede palpar.
- el 10% de las pacientes presentan complicacio-

nes, con mayores índices de perforación intestinal que el second look a cielo abierto.

- varias áreas que incluyen el mesenterio y las superficies ocultas por las adherencias de la cirugía previa no pueden ser bien investigadas.
- tienen menor especificidad que el second look a cielo abierto, con un índice de falsos negativos entre un 15 y 20%.

Podemos concluir resumiendo que el second look es útil para:

- determinar respuesta.
- determinar pronóstico
- la investigación clínica

Desde el punto de vista terapéutico sólo es útil en los casos en que se encuentra masa tumoral que se puede extirpar en su totalidad.

Como conclusión, desde el punto de vista terapéutico sólo sería realizable en estudios avanzados en los que no se pudo realizar una citorreducción completa habiendo dejado enfermedad residual, siendo estos casos en los que frecuentemente el hallazgo del second look es positivo.

Cirugía citorreductiva secundaria (second effort)

A diferencia del second look, ésta siempre se realiza con un criterio terapéutico, siendo en definitiva una cirugía de rescate.

Puede responder a diferentes situaciones, las cuales implican diferentes posibilidades terapéuticas y pronósticas.

- 1) Pacientes que recidivan luego de una cirugía completa citorreductiva con tratamiento quimioterápico adecuado, con un tiempo libre de enfermedad prolongado (más de seis meses).
- 2) Pacientes que en iguales condiciones que en el punto 1 recidivan en muy corto tiempo (menos de 6 meses).
- 3) Pacientes que en el primer intento quirúrgico no se pudo realizar cirugía citorreductiva, persistiendo masas tumorales que se reducen significativamente con quimioterapia.
- 4) Igual que en el caso anterior, pero que no responden a la quimioterapia.
- 5) Hallazgos de masa tumoral durante la ejecución de un second look.

De esta manera tenemos dos grupos, los que responden y los que no responden a la quimioterapia, siendo más claro el beneficio en los respondedores. En un análisis más detallado podemos concluir que los mejores logros son los que se obtienen durante la ejecución del second look y luego en las pacientes que recidivan después de un largo período libre de enfermedad.

En términos generales la citorreducción secundaria tiene un valor discutible en lo que se refiere al

aumento de la sobrevida, pero para nosotros indiscutible en lo que se refiere a la calidad de la sobrevida.

Complicaciones en el cáncer de ovario

En las fases avanzadas de la enfermedad son comunes las obstrucciones intestinales, que ocurren entre el 20 y 30% de los casos, manifestándose con vómitos, cólicos abdominales, constipación y distensión abdominal.

La causa de la obstrucción, en la mayoría de los casos es producida por las masas tumorales o por adherencia de causa oncológica, y en pocas ocasiones por adherencias postquirúrgicas, motivo por el cual, ante cuadros obstructivos en estas ocasiones, se debe tener en cuenta como primer diagnóstico el de progresión de la enfermedad.

En el 20% de los casos esta complicación no puede de solucionarse quirúrgicamente, teniendo que recurrirse a métodos paliativos, colostomías cutáneas; en general el cuadro es de extrema gravedad.

La exploración quirúrgica está indicada en pacientes con expectación de vida mayor de 2 meses, dependiendo de la operación, de lugar y el número de sitios obstruidos.

Cuando grandes áreas intestinales son las responsables de la obstrucción se recurre a la realización de bypass intestinales, o de estomías cutáneas tales como colostomías, ileostomías, yeyunostomías y, en algunos casos, gastrotomías, que mejorarán el estado general.

Cuando la cirugía no tiene indicación es menester hidratar a la paciente, corregir sus posibles alteraciones electrolíticas e intentar una intubación intestinal, con realización de alimentación parenteral. En algunos casos se logra mejorar el cuadro obstructivo con estas medidas conservadoras.

Si se ha efectuado radioterapia previa como base del tratamiento oncológico, la mortalidad y morbilidad aumentan notablemente, con mayor índice de sepsis y fistulas enterocutáneas.

La media de sobrevida de estos pacientes es de 2 a 7 meses.

En general estos cuadros son la forma final de la evolución del cáncer de ovario.

TUMORES MALIGNOS NO EPITELIALES DEL OVARIO

A) Tumor de células germinales

La mayoría de los tumores malignos de este grupo se desarrollan entre los 13 y 30 años de edad, presentando muchos de ellos marcadores tumorales útiles para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad así como también para evaluar las respuestas terapéuticas.

1) Disgerminomas

Constituye más del 50% de los tumores de células germinales, desarrollándose en gónadas normales o disgenéticas.

Las pacientes que presentan una gónada disgenética y un cromosoma Y tienen un alto grado de desarrollar este tipo de tumor, el cual aumenta con la edad.

El 15% de los disgerminomas presentan bilateralidad, siendo más infrecuentes que en otras variedades de tumores de células germinales. El 75% se diagnostican en estadio I.

El disgerminoma puro no presenta marcadores tumorales en forma característica, pudiendo darse tan sólo en el 10% gonadotrofina coriónica humana, que se originaría a partir de células gigantosiniales, cuadro que no debe ser confundido con el disgerminoma mixto con componente de coriocarcinoma.

La HCG no se considera un marcador del disgerminoma.

La diseminación intraperitoneal es infrecuente, siendo característica su propagación a los ganglios lumboáorticos, especialmente homolaterales. Estos tumores son muy radiosensibles.

2) Tumor del seno endodérmico o mesoblastoma benigno o tumor de Teilum

Es el segundo en frecuencia dentro el grupo de los tumores germinales. Se caracteriza por ser de rápido crecimiento, unilateral, sólido, quístico, acompañándose en muchas ocasiones de ascitis hemorrágica y con elevación característica de alfa fetoproteínas.

Toda mujer muy joven con tumor de ovario y elevación de alfa fetoproteína debe hacer pensar siempre en un tumor de Teilum.

La diseminación intraperitoneal es su modalidad de extensión más común, para luego dar paso a la metástasis peritoneal y hepática.

Son de evolución rápida y gran agresividad, siendo su pronóstico fatal antes del advenimiento de la quimioterapia.

3) Teratoblastoma o teratoma inmaduro

Es el único tumor de células germinales cuya gradación histológica tiene importancia para determinar su pronóstico.

Sus componentes inmaduros bajo acción de la quimioterapia pueden sufrir cambios a la maduración, motivando el hallazgo en posteriores laparotomías de implantes heterogéneos benignos, tejido glial maduro o verdaderas estructuras dermoideas, que no deben confundir al cirujano e inducirlo a grandes resecciones, o interpretación equivocada de una recidiva. Responden a la simple escisión quirúrgica.

Su bilateralidad es infrecuente, pero presentando en un 10% de los casos en el ovario contralateral la formación de un quiste dermoide (teratoma maduro).

4) Carcinoma embrionario

Tiempo atrás se lo confundía e incluía dentro de los teratomas maduros o tumor de Teilum, sin embargo es una entidad diferente, aunque en su forma pura sea realmente rara, presentándose en general como un componente de los tumores mixtos de los tumores de células germinales, con elevación de hCG y alfa fetoproteínas.

5) Coriocarcinoma

Tumor muy raro en su forma pura y fuera de la gestación.

En el ovario se presenta como un componente de tumor mixto de células germinales con elevación de hCG.

Es de rápido crecimiento y diseminación predominantemente hemática por lo que las metástasis a distancia no son infrecuentes.

Es muy sensible al tratamiento quimioterápico, pero con respuestas aparentemente un poco menores al coriocarcinoma de la gestación.

Tratamiento de los tumores de células germinales

Debido a que se presenta en mujeres muy jóvenes y siendo muy sensibles a la quimioterapia con índices de curación elevados, incluso en la enfermedad metastásica se debe hacer lo posible para preservar el ovario contralateral y el útero, más aún teniendo en cuenta que el componente bilateral es infrecuente.

Se debe realizar el esfuerzo de resecar toda enfermedad metastásica pelviabdominal, ya que el volumen de la enfermedad residual puede afectar adversamente el pronóstico.

El estudio genético se impone en casos de sospecha de disgerminoma, el cual puede, como explicamos anteriormente, presentar una alteración cromosómica que no justifique un tratamiento conservador.

La mayoría de los tumores de células germinales se diagnostican en la actualidad en estadios tempranos, a diferencia de los tumores müllerianos, permitiendo efectuar en general tratamientos quirúrgicos conservadores, sin embargo, la quimioterapia adyuvante se debe realizar en todos los casos, a excepción de teratomas inmaduros y disgerminomas en estadio I.

El tratamiento con vincristina, actinomicina D y cisplatino o combinaciones con etopósido, ha demostrado un alto índice de respuestas aun en pacientes con recidivas.

En los tumores refractarios se podría considerar la

posibilidad de altas dosis con transplante autólogo de médula ósea, planteo que se encuentra en fase de investigación.

Las pacientes estadio I, con una adecuada terapéutica quirúrgica y quimioterápica, tienen un índice de sobrevida a 5 años de 95 a 99% y del 50 a 80% en los demás estadios.

El tratamiento radiante tan utilizado en los casos de disgerminoma hoy en día va perdiendo terreno, quedando limitada su aplicación para situaciones seleccionadas especialmente en el compromiso mediastínico y supraclavicular.

B) Tumores de los cordones sexuales y mesenquima específico

Este grupo constituye el 5% de las neoplasias ováricas, teniendo su mayor posibilidad de desarrollo en la quinta década de la vida. Una de sus características es que una parte de ellos son productores de esteroides ya sea estrógenos, andrógenos u otros, por lo que se los denominan frecuentemente como tumores funcionantes. Sin embargo, la mayoría no son productores de hormonas, motivo por el cual no se puede tomar dicha característica para la realización de un diagnóstico certero, más aún si tenemos en cuenta que cualquier tumor de ovario, ya sea primario o metastásico, donde exista un estímulo del estroma ovárico, puede manifestarse con la producción de dichas hormonas.

1) Tumor de células de la granulosa

La mayoría de ellos se desarrollan en la menopausia.

En general son tecogranulosos, es decir, con componentes de las células granulosas y tecales, siendo los primeros los responsables de su posible comportamiento maligno, mientras que los segundos son los que originan la producción esteroidea, en general estrógenos.

Cuando este tumor es funcionante causa metrorragia de la posmenopausia, dado la hiperplasia endometrial consecuente a la producción hormonal.

En los infrecuentes casos de desarrollo en prepúberes, es capaz de producir manifestaciones de seudopubertad precoz, caracterizada por metrorragias y desarrollo mamario, etcétera pero con niveles bajos de FSH y LH.

Generalmente son tumores de bajo grado de malignidad aunque su verdadero comportamiento biológico sea difícil de predecir. Al momento del diagnóstico la mayoría son estadios iniciales.

Presenta una sobrevida a 5 años del 75 al 90% para todos los estadios.

La determinación de inhibina puede ser útil en algunos casos como marcador tumoral, especialmente para el control posterior a la terapéutica inicial,

pudiendo predecir recidivas antes de su manifestación clínica.

Existe una variedad denominada tumor de células de la granulosa juvenil que se manifiesta antes de los 20 años, siendo generalmente productor de estrógenos. Esta variedad generalmente es de muy buena evolución.

2) Tumor de Sertoli- Leydig (Arrenoblastoma)

Se desarrollan entre la 3^a y 4^a década de la vida, siendo muy infrecuente.

Aproximadamente el 30% son capaces de producir andrógenos, manifestándose clínicamente con cuadros de desfemenización y masculinización.

La desfemenización se caracteriza por la aparición de oligomenorrea, que posteriormente llega a la amenorrea, acompañada de involución mamaria con alteraciones del contorno femenino corporal, mientras la masculinización incluye el acné, hirsutismo, voz gruesa, calvicie, aumento de la libido, hipertrofia clitoridiana, pudiendo estar presente todos estos componentes o sólo algunos de ellos.

La agresividad de este tumor depende de su grado de diferenciación, siendo generalmente de buen pronóstico.

El tumor de Sertoli puro, denominado adenoma de Pick, es de comportamiento benigno, teniendo más posibilidades de ser feminizante que virilizante.

Los tumores puros de Leydig (tumores del hilario) suelen ser unilaterales, benignos y productores de testosterona.

Tratamiento

Los tumores de los cordones sexuales y el mesenquima específico que se diagnostican en la pre y posmenopausia deben ser tratados mediante anexohisterectomía total, con una correcta estadificación y cirugía citorreductiva convencional si el caso se extendió más allá de los ovarios.

En las mujeres jóvenes con estadio I se puede intentar el tratamiento conservador, previo estudio de la cavidad uterina si son productores de estrógenos.

La quimioterapia adyuvante está indicada en los estadios II, III y IV.

CANCER DE OVARIO Y EMBARAZO

Cuando un tumor de ovario se presenta durante el embarazo, ocasiona serios problemas en cuanto a su diagnóstico y tratamiento.

El diagnóstico puede estar demorado ya que el útero gravídico y la masa tumoral no siempre son fáciles de distinguir mediante el examen clinicoginecológico, jugando el estudio ecográfico un rol importante dado que su empleo rutinario durante la gestación permitiría descubrir tempranamente un tumor

ovárico. En la actualidad, el 65% de estos tumores ya sean benignos o malignos se diagnostican en el primero y segundo trimestre de la gestación.

El embarazo no altera el comportamiento biológico del tumor, pero si éste puede alterar la evolución del embarazo, en especial actuando como tumor previo o encarcelado en la pelvis menor.

Sólo el 4 al 5% de los tumores ováricos asociados a la gestación son malignos, o sea que su frecuencia es realmente baja.

El 25% de estos tumores se complica, siendo la mayoría de ellos de naturaleza benigna, dado que dicha complicación surge de la torsión de su pedículo vascular, necesitando para ello que no existan adherencias a estructuras vecinas, situación propia de los blastomas benignos.

Aproximadamente un 25% son descubiertos ocasionalmente durante la operación cesárea.

Un 35% de los tumores son borderline, con una frecuencia mayor que el promedio general, debido a la edad de estas pacientes. El 30% son tumores epiteliales malignos, el 17% disgerminomas y el 13% tumores de células de la granulosa, pero el dato más importante es que el 74% de todos los tumores malignos de ovario, cuando se relacionan con el embarazo se diagnostican en estadio I, permitiéndonos efectuar terapéuticas conservadoras.

En caso de estadios más avanzados se debe realizar citorreducción completa, pero tratando de preservar el útero y el producto de la gestación, ya que sabemos que en la cavidad endometrial no existe posibilidad de extensión tumoral o concomitancia carcinomatosa. A partir del 4º mes de gestación, la quimioterapia, con selección de drogas, es posible realizarla como parte convencional del tratamiento sin que esto afecte al feto.

CARCINOMA SEROSO PAPILAR EXTRAOVARIICO

Es una entidad clinicopatológica, que se caracteriza por la presencia de una carcinomatosis peritoneal, de tipo seroso papilar, igual que la del ovario, pero en la que no se puede demostrar su origen ovárico, ya que éste generalmente se encuentra indemne o presenta depósitos tumorales en su superficie iguales a los del resto del peritoneo.

Existen distintas interpretaciones de esta entidad, siendo para algunos un mesotelioma bien diferenciado, para otros una variedad de tumor de ovario, y la tercera posición lo considera como una entidad independiente.

Hay unas hipótesis que resaltan la posibilidad de que los tumores serosos papilares del ovario tengan un origen multifocal en la cavidad abdominal, siendo avalada esta hipótesis por la aparición de estos casos en mujeres que han sufrido

previamente ooforectomía profiláctica mucho tiempo atrás.

Su cuadro clínico se caracteriza por ausencia de signos de afectación ovárica, los cuales tienen tamaño normal o ligeramente aumentado, y expresión de diseminación peritoneal acompañada frecuentemente de ascitis.

Su frecuencia es el 7 al 12% de los carcinomas serosos del ovario, no existiendo patrones histológicos que lo diferencien de las metástasis de un carcinoma primitivo de ovario.

La respuesta a la quimioterapia y su pronóstico es semejante generalmente a la de los estadios III y IV del cáncer de ovario.

18 Patología tubaria

Las lesiones más frecuentes de la trompa son los procesos *inflamatorios*, el *embarazo ectópico tubario* y la *endometrosis*. Las tres infecciones principales del aparato genital, como se expresó (véase *Infecciones genitales*), afectan con frecuencia las trompas, si bien con características diferentes en cada una de ellas. Recordamos que la infección gonocócica llega generalmente por una vía canalicular ascendente, de manera que ataca primero al endosalpínx y deja luego secuelas de obstrucción que pueden ser causa de esterilidad. La infección séptica, en cambio, se disemina predominantemente por vía intersticial e intramural. La *tuberculosis* genital tiene su localización más frecuente en la trompa, adonde llega por vía sanguínea. Recientemente se ha destacado también la importancia que pueden tener los *micoplasmas* y *clamidas* como causa de salpingitis. Las características anatomo-patológicas y clínicas y el tratamiento de todos estos procesos se describen en el capítulo correspondiente (véase *Infecciones genitales*), del mismo modo que el *embarazo ectópico* (véase *Embarazo ectópico*) y la *endometrosis* (véase *Endometrosis*). Los quistes de la trompa se considerarán junto con los demás quistes del ovario.

Las restantes lesiones de la trompa son de observación poco frecuente.

Malformaciones

Son muy raras y a veces se asocian con malformaciones uterinas. Las *agenesias*, *aplasias* o *hipoplasias* son excepcionales y constituyen habitualmente un hallazgo radiológico o quirúrgico. Sólo causan esterilidad si son bilaterales o si se asocian con otras lesiones de la trompa opuesta. También puede haber *divertículos* o pequeñas *trompas supernumerarias*; generalmente son hallazgos quirúrgicos sin trascendencia clínica.

Procesos inflamatorios no infecciosos

“*Salpingitis*” fisiológica. Se ha denominado así a una inflamación *abacteriana* que es hallada ocasionalmente en la trompa durante la menstruación. Hay congestión e infiltración leucocitaria en el endosalpínx, y en algún caso exudación de leucocitos en la luz tubaria. A veces se acompaña de una sintomatología dolorosa anexial. Se ha pensado que se produciría como reacción a un reflujo de sangre menstrual hacia la trompa. Es reversible y cura en forma espontánea sin dejar secuelas.

Salpingitis granulomatosas abacterianas. Independientemente de la tuberculosis pueden encontrarse en las trompas procesos inflamatorios con formación de granulomas *tuberculosoides*. Son producidos como reacción al Lipiodol utilizado para contraste radiológico, por gránulos de talco introducidos en intervenciones quirúrgicas anteriores (granulomas de cuerpo extraño), o en raros casos de *sarcoidosis tubaria*.

Salpingitis istmica nodosa. Consiste en engrosamientos nodulares de 1 a 2 cm de diámetro, de color blanquecino y de consistencia firme, únicos o múltiples, y con frecuencia bilaterales, situados próximos al *istmo* (fig. 18-1). Histológicamente están constituidos por una proliferación fibromuscular en el espesor de la cual se encuentran formaciones tubulares o pequeñas cavidades quísticas revestidas por un epitelio cilíndrico de *tipo tubario* o *endometral*. Su origen es discutido: por algunos autores sería el resultado de un proceso inflamatorio, de ahí su denominación de “*salpingitis*”; pero actualmente se tiende a no considerarla como un verdadero cuadro inflamatorio, sino como de naturaleza malformativa o como un proceso similar a la *adenomiosis uterina*. La *salpingitis istmica nodosa* es asintomática, pero cuando es bilateral, como ocurre con frecuencia, causa esterilidad. En la histerosalpingografía se observa la obstrucción de la luz tubaria en la proximidad de los cuernos uterinos. El tratamiento es quirúrgico y consiste en una *intervención plástica tubaria* en la cual se extirpa el sector nodular de las trompas y éstas se

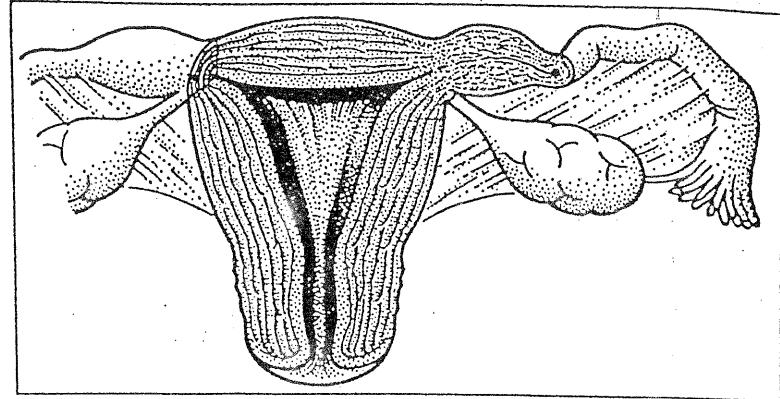


Fig. 18-1. Salpingitis
isthmica nodosa.

reimplantan en el útero. Los resultados tienen las limitaciones de ese tipo de intervenciones.

TUMORES

Los tumores primitivos de la trompa son muy poco frecuentes.

Tumores benignos

El más observado es el denominado *tumor adenomatoide*. Se presenta macroscópicamente como un nódulo intramural blanquecino, de consistencia firme, bien delimitado pero no encapsulado, de hasta 3 cm de diámetro.

Histológicamente está formado por espacios glanduliformes o tubulares separados por un estroma conectivo con algunas fibras musculares lisas. Su histogénesis es discutida, lo que da lugar a una variada sinonimia. Para algunos autores el revestimiento de los tubos sería epitelial; para otros es endotelial y las estructuras formadas serían vasos linfáticos ("linfangioma"); y para otros, por fin, se originaría en el revestimiento celotelial (mesotelial) de la serosa ("mesatelioma benigno" de Masson). Por todo ello tiende a utilizarse la denominación puramente descriptiva de "*tumor adenomatoide*".

Este tumor, similar al observado en el epidídimo, es completamente benigno, y por su pequeño tamaño no suele ocasionar síntomas, de manera que es un hallazgo quirúrgico en intervenciones practicadas por otra patología.

En la trompa se observan también, pero raramente, *fibromas*, *leiomiomas*, *hemangiomas* o *teratomas*.

Tumores malignos

Prácticamente el único tumor maligno de importancia en la trompa es el carcinoma, ya que los sarcomas son de extrema rareza.

El *carcinoma de la trompa* es muy raro. Constituye aproximadamente el 1% de toda la patología tubaria y del 0,20 al 1% del total de los carcinomas del aparato genital femenino; por lo tanto es el menos frecuente de los cánceres genitales.

Patología. Sus caracteres macroscópicos y microscópicos son similares a los de los carcinomas serosos (papilíferos) del ovario, lo mismo que la edad de mayor incidencia (entre la quinta y séptima década de la vida).

Macroscópicamente crece como una masa papilar o sólida, de color rosado grisáceo, blanda y friable, que primero rellena y dilata la luz tubaria y luego infiltra y perfora la pared, diseminándose en el peritoneo y órganos vecinos. En cerca de la cuarta parte de los casos es bilateral. En ocasiones se presenta como una trompa dilatada, con el aspecto de un *hidrosalpín*. En otros casos, si hay una obstrucción previa de ambos extremos de la trompa y el carcinoma produce hemorragias, puede formarse un *hematosalpín* al coleccionarse dentro de la trompa el material hemorrágico. Otra variedad en su presentación macroscópica es la de un *piosalpín* por el reblandecimiento purulento de la necrosis tumoral.

Histológicamente se trata, repetimos, de un carcinoma con características similares a los carcinomas serosos del ovario, con un grado variable de diferenciación. Ello hace que, en casos de grandes masas tumorales con este tipo histológico y que comprendan a la trompa y al ovario, sea muy difícil, cuando no imposible, determinar si se trata de un carcinoma primitivo de uno u otro órgano.

El carcinoma de la trompa se propaga hacia las estructuras vecinas por continuidad y las metástasis se producen por implantación en el peritoneo, por vía linfática y, más raramente, por vía sanguínea.

Clinica. La sintomatología más frecuente es la de un tumor pélvico con *características semiológicas similares a los de un tumor del ovario*. Ocasionalmente puede haber también síntomas que reflejan el compromiso de los órganos vecinos, como, por ejemplo,

el intestino. En algunos casos el carcinoma de la trompa produce metrorragias, probablemente por pasaje de sangre desde la trompa hacia el útero. Para algunos autores la coexistencia de un tumor anexial con metrorragias, biopsia del endometrio negativa y presencia de células cilíndricas atípicas en el estudio citológico por aspirado de la cavidad uterina sería fuertemente sugestiva de un carcinoma de la trompa. Otras veces su comportamiento es semejante al de un proceso inflamatorio crónico, pero *en vez de mejorar con el tratamiento instituido, empeora*, lo cual lleva a la intervención quirúrgica, donde se establece el diagnóstico correcto. Se han descrito también casos de carcinomas de la trompa en que éste produce un flujo líquido seroso proveniente de un hidrosálpinx, cuyo contenido se filtra hacia el útero (*hydrops tubae profluens*).

Diagnóstico. Es muy difícil hacerlo clínicamente; a pesar de todos los estudios empleados para un tumor anexial (radiología, ecografía, etc.), el diagnóstico definitivo se establece en el acto quirúrgico.

Tratamiento. El tratamiento del carcinoma de la trompa es fundamentalmente quirúrgico. Se efectúa mediante *anexohisterectomía total con omentectomía e investigación de adenopatías pelvianas y lumbares*. (*Citorreducción completa*)

La cirugía se complementará con tratamiento *quimioterápico*, siguiendo los mismos criterios que en el carcinoma del ovario.

En los casos avanzados e inoperables, la cirugía tendrá el fin de reducir la masa tumoral para un tratamiento quimioterápico posterior, también en forma similar al carcinoma ovárico.

El carcinoma de la trompa es habitualmente de diagnóstico tardío y, por lo tanto, de mal pronóstico. La supervivencia a los 5 años, para el total de los carcinomas de la trompa, no llega al tercio de los casos.

QUISTES Y TUMORES DEL PARAOVARIO, TEJIDOS PELVIPERITONEALES Y LIGAMENTOS UTERINOS

Con este título se estudian distintos procesos patológicos sólidos o quísticos, de naturaleza blastomatosa, inflamatoria o disembioplásica, genitales o extra genitales, que tienen en común producir un tumor paraanexial y que no corresponden realmente a una patología propia del ovario o de la trompa. La mayoría de ellos se originan en los distintos *ligamentos uterinos* (redondo, uteroovárico, infundibulopélvico, etc.), y especialmente en el *ligamento ancho* (fig. 18-2). Debe recordarse que estos ligamentos están constituidos por tejido conectivo, vasos y tejido adiposo (que se continúa con el tejido celular subperitoneal), y en el caso de los ligamentos anchos, por abundantes plexos del sistema nervioso autónomo, todo ello cubierto por el celotelio peritoneal. Los distintos tejidos constitutivos dan origen a diferentes tumores benignos o malignos. Debe también tenerse en cuenta que esta zona es una verdadera *encrucijada embrionológica* con dos estructuras principales: los conductos de Müller, paramesonéfricos, que dan origen al tracto genital femenino, y los conductos de Wolff, mesonéfricos, que en el sexo femenino involucionan, pero dejan restos embrionarios a lo

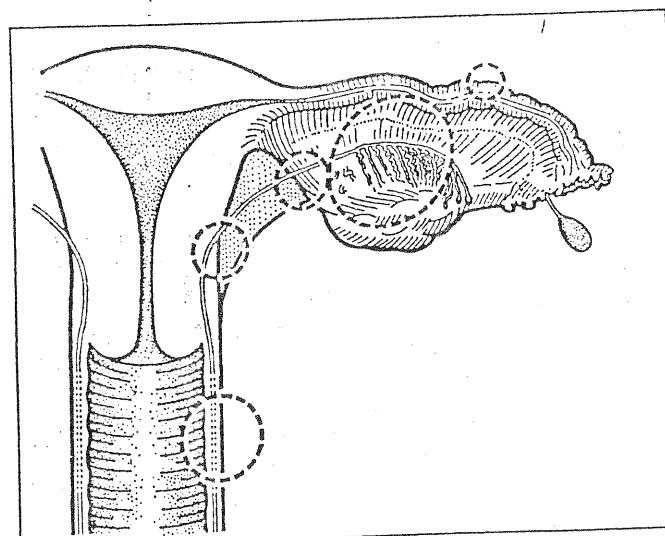


Fig. 18-2. Localización habitual de quistes derivados de remanentes embrionarios.

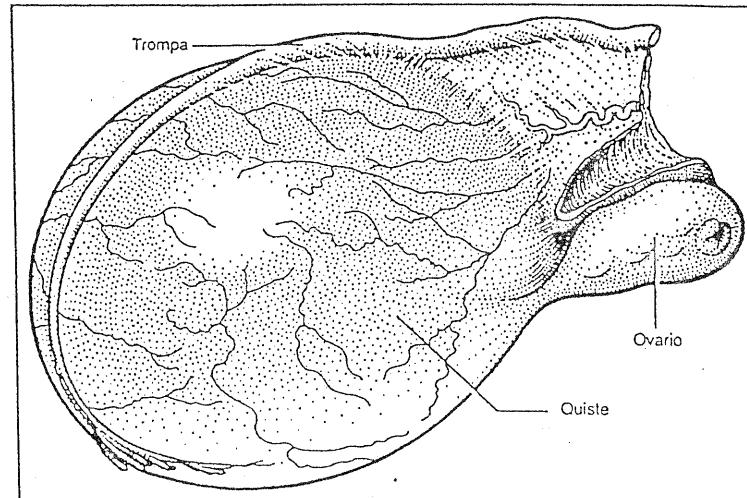


Fig. 18-3. Quiste paraovárico.

largo de su recorrido, los cuales pueden dar origen a quistes y tumores.

Quistes del paraovario

Aproximadamente un 10% de las lesiones que clínicamente parecen blastomas ováricos corresponden, en realidad, a distintas formas de tumores paraováricos (fig. 18-3). Estos pueden clasificarse de la siguiente manera:

- a) De origen mülleriano (paramesonéfrico)
 - Hidátides de Morgagni
Quiste paraovárico paramesonéfrico
- b) De origen wolffiano (mesonéfrico)
 - Hidátides de Kobelt
Quiste del epoóforo
Quiste del paraóforo
Quiste de la rete ovarii
Quiste del conducto de Gartner
- c) De origen celotelial
 - Quistes por inclusión del celotelio (celoceles o seroceles)

Hidátides de Morgagni. Son formaciones quísticas, generalmente pequeñas (1-2 cm de diámetro), de pared delgada y translúcida, y de contenido líquido seroso, implantadas mediante un pedículo delgado en la serosa tubaria, en general cerca de su extremo ampular.

Histológicamente, la pared está constituida por una delgada capa conectiva con un revestimiento epitelial interno mülleriano, por lo común de tipo endosalpingioide. Las hidátides de Morgagni se originan en restos del extremo superior del conducto de Müller y son muy frecuentes. *Habitualmente no tienen*

sintomatología propia y son hallazgos quirúrgicos en intervenciones practicadas por otra causa. Sin embargo, en algunos raros casos llegan a hacerse voluminosos y dan una sintomatología de tumor quístico móvil. En ocasiones la torsión del pedículo de una hidátilde lleva a su infartamiento hemorrágico con una sintomatología dolorosa aguda anexial, similar a la de un quiste del ovario de pedículo torcido, que motiva una intervención de urgencia. Las hidátides también pueden originar, *si bien ello es muy raro*, cistoadenomas y cistoadenocarcinomas semejantes a los del ovario.

Quistes paraováricos paramesonéfricos. Son mucho menos frecuentes que las hidátides de Morgagni. Se trata de quistes pequeños, de pared delgada, con contenido líquido seroso y similar revestimiento, pero desarrollados en el espesor del mesosalpinx. Ocasionalmente se hacen voluminosos y dan una sintomatología de quiste anexial.

Hidátides de Kobelt. Tienen un aspecto macroscópico de quiste pediculado que recuerda a las hidátides de Morgagni, pero su origen embrionario es distinto, ya que se forman a partir del extremo céfálico del conducto mesonéfrico o de Wolff; su revestimiento epitelial es cúbico.

Quistes del epoóforo, paraóforo y de la rete ovarii. Se originan también a partir de restos del conducto de Wolff. Tienen un revestimiento cúbico. Se encuentran en el espesor del mesoovario: los del epoóforo *cerca del polo externo* del ovario, ya que se desarrollan en un sector más céfálico del conducto, y los del paraóforo, *cerca del polo interno*, pues se generan en restos de un sector más caudal de dicho conducto. Los quistes de la rete ovarii se encuentran en el hilio del ovario y, cuando crecen, deforman a este órgano.

Quistes del conducto de Gartner. Son formaciones provenientes del conducto mesonéfrico que se

desarrollan o los lados del útero, sobre sus bordes, y que crecen hacia el espesor del ligamento ancho.

Quistes por inclusión del celotelio (celoceles).

Tienen un tamaño pequeño, habitualmente de hasta 2-3 mm de diámetro, con un contenido líquido seroso. Están formados por una invaginación del revestimiento celotelial peritoneal. Con frecuencia son múltiples y se encuentran sobre la serosa tubaria o del peritoneo pélvico.

Todos estos tipos de quistes que hemos mencionado son generalmente pequeños y constituyen hallazgos quirúrgicos, pero en algunos casos se hacen voluminosos y forman un tumor quístico, paraanexial. En estas circunstancias generalmente son móviles, excepto los quistes del conducto de Gartner, que por su situación intraligamentaria tienen menor movilidad. La ecografía demuestra su naturaleza quística, y en la histerosalpingografía se comprueba el desplazamiento de la trompa, la cual se observa con frecuencia rodeando al quiste. Ocasionalmente estos procesos arrastran al anexo, provocando su torsión y motivando un cuadro agudo.

Tumores anexiales fijados por adherencias a la hoja posterior del ligamento ancho suelen simular procesos paraováricos (fig 18-4).

El tratamiento es quirúrgico. Si no son muy voluminosos permiten una cirugía conservadora, que respecta la trompa y el ovario, pero en otros casos debe efectuarse la anexectomía. En cambio, los quistes del conducto de Gartner, por su ubicación más profunda e intraligamentaria, ocasionan a veces las mismas dificultades que los tumores del ligamento ancho.

Tumores de los ligamentos y de los tejidos pelvisubperitoneales

Como se ha visto, los ligamentos están constituidos por distintos elementos histológicos, los cuales dan origen a tumores benignos y malignos; la localización más frecuente es en el ligamento ancho.

Tumores benignos. El más frecuente es el leiomioma originado en los fascículos musculares lisos que hay en el espesor de los ligamentos. Muchas veces es difícil diferenciar el leiomioma primitivo del ligamento ancho de un leiomioma primitivo del útero que ha tenido un crecimiento intraligamentario. Sus caracteres macroscópicos y microscópicos son similares a los de los leiomiomas uterinos. Otras veces se trata de fibromas, lipomas, angiomas, hemangiopericitomas benignos, tumores nerviosos (neurinomas y ganglioneuromas) y teratomas; estos últimos más frecuentes en niñas y formados a partir de elementos germinales desplazados. También se observan adenomiomas, constituidos por focos de tejido endometrial y rodeados por una proliferación fibromuscular arremolinada. Todos ellos tienen generalmente un crecimiento expansivo, a causa de lo cual deforman y desplazan, cuando alcanzan gran tamaño, las estructuras anatómicas de la pelvis.

Los síntomas principales son los de un *tumor pélvico*, a los que pueden agregarse distintos síntomas por compresión de diferentes órganos, como uréteres (uronefrosis), vejiga, intestino o venas (varices unilaterales, edema del miembro inferior). Semiológicamente

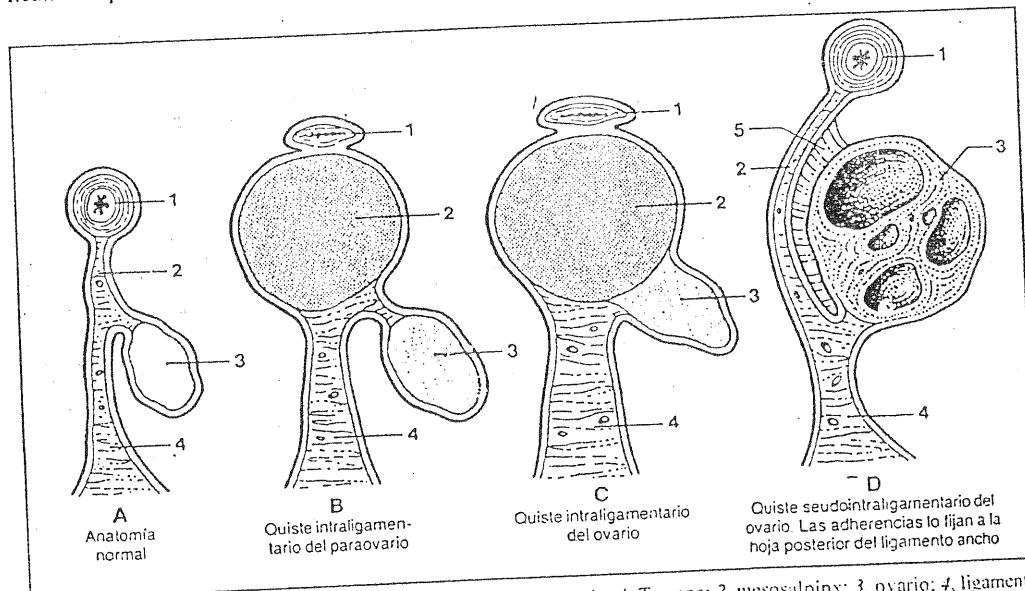


Fig. 18-4. Procesos quísticos intraligamentarios o que simulan serlo. 1. Trompa; 2. mesosalpinx; 3. ovario; 4. ligamento ancho; 5. adherencias.

camente se encuentra un tumor anexial con distinto grado de movilidad de acuerdo con su tamaño y ubicación. Las investigaciones complementarias comprenden la radiología y la ecografía. El estudio preoperatorio se debe completar con el tránsito intestinal y urograma excretor a fin de descartar que se trate de una patología intestinal o urinaria y al mismo tiempo para investigar el grado de compromiso que puedan tener estos aparatos.

El tratamiento es quirúrgico y consiste en la enucleación del tumor. Debe recordarse que muchas veces se trata de intervenciones muy difíciles por la proximidad de estos tumores a los uréteres o grandes vasos, y que tales estructuras pueden hallarse muy desplazadas por el tumor; también es importante poder contar con el estudio anatomo-patológico intraoperatorio.

Tumores malignos. Son primitivos o secundarios. Los primitivos corresponden a sarcomas de distinto tipo (leiomirosarcoma, liposarcoma, fibrosarcoma, etc.), tumores mesenquimáticos desarrollados en restos embrionarios, linfomas malignos y celoteliomas originados en el revestimiento peritoneal. Los tumores secundarios corresponden a la propagación directa de tumores malignos genitales (ovario, útero) o extragenitales (vejiga e intestino), o a metástasis en los ganglios que se encuentran en el espesor de los parametros.

Los síntomas son similares a los de los tumores benignos, excepto un *crecimiento más rápido* en tumores muy agresivos. Desde el punto de vista semiológico, se comprueba con más frecuencia el compromiso de estructuras vecinas, pero, en última instancia, el diagnóstico depende del estudio anatomo-patológico del material obtenido en el acto operatorio. En este sentido debe destacarse que, en casos de tumores que por su volumen o su infiltración no sean resecables, el cirujano debe tratar de obtener material adecuado y representativo para el diagnóstico histológico, el cual a veces es difícil. Hay que tomar preferentemente fragmentos de distintas zonas, de un volumen suficiente y que no comprendan áreas necróticas.

El tratamiento radiante o quimioterápico que ha de efectuarse depende del tipo histológico del tumor en cada caso. En los tumores secundarios los criterios terapéuticos serán los correspondientes al tumor maligno primitivo, recordando que el hecho de haber infiltrado los parametros lo ubican ya como avanzado.

Otros procesos pelvianos

Además de las lesiones citadas hay otras que no corresponden en realidad a verdaderos blastomas, ni se originan en el aparato genital, y que, sin embargo, pueden tener sintomatología y caracteres semiológicos de un verdadero tumor genital. Es importante recordar su existencia en el planteo

preoperatorio a fin de realizar los exámenes complementarios necesarios para su diagnóstico cuando se sospeche que el tumor palpado pueda corresponder a alguna de estas lesiones.

Quiste hidatídico. La hidatidosis puede tener una localización pelviana, aunque ello no es frecuente. Por lo general corresponde a una hidatidosis primaria alejada, es decir que un quiste primitivamente ubicado en la cara inferior del hígado se ha desprendido a través de una efracción de su adventicia, y sin romperse se implanta en el peritoneo, el cual le forma una nueva adventicia (esto ocurre generalmente en el fondo de saco de Douglas). El quiste hidatídico tiene su aspecto macroscópico habitual, con un contenido líquido cristalino y una cutícula blanquecina; se presenta como una formación reniente retrouterina y con caracteres semiológicos similares a los de un quiste del ovario. En los quistes involutivos la pared se colapsa y se rodea de una verdadera cáscara fibrosa. Es frecuente la calcificación, la cual se visualiza radiológicamente.

Linfoquiste. Se produce en pacientes a las que se les ha practicado una *linfadenectomía pelviana*, en una intervención oncológica. En el lugar correspondiente a los ganglios resecados se forma una cavidad quística con un revestimiento endotelial y un contenido líquido constituido por linfa. La palpación de una masa pelviana en una paciente operada por un carcinoma genital hace suponer, clínicamente, una recidiva de la neoplasia. En la linfografía puede observarse el relleno de la cavidad quística por el material de contraste.

Hematoma pelviano. Generalmente es secundario a traumatismos o a intervenciones que hayan dado lugar a una tracción exagerada del útero (como, por ejemplo, alguna conización cervical), u ocasionalmente luego de un parto. El hematoma se desarrolla en el espesor del ligamento ancho; su crecimiento es más rápido del que correspondería a un tumor y puede acompañarse de fiebre.

Diverticulitis sigmaidea. Una diverticulitis ocasionalmente adquiere un carácter seudotumoral y, por lo tanto, motiva un diagnóstico diferencial con un tumor anexial izquierdo.

Riñón ectópico. Un riñón con una ectopia muy acentuada es capaz de simular semiológicamente un tumor pelviano. Esto puede conducir en ocasiones al acto quirúrgico ya que, cuando ocurre un descenso importante del riñón, se produce una hidronefrosis por acodamiento del uréter, que en un examen superficial es posible confundir con una estructura quística. La pielografía previa aclara esta posibilidad.

Meningocele anterior. En las niñas, un meningocele anterior, reconocible por la radiología, produce a veces un tumor pelviano de aspecto quístico.

19 Mioma uterino. Sarcoma

Designase con el nombre de mioma uterino a un tumor benigno de la serie mesenquimatosa, originando en las células musculares del miometrio, con un estroma conjuntivo provisto de escasos vasos. El tejido fibroso de sostén, que se halla en proporción variable, constituye un componente secundario; por ese motivo la denominación común de fibroma es incorrecta y resulta más exacta la de *leiomioma*, puesto que los elementos blastomatosos provienen del tejido muscular liso, o de *fibroleiomioma* cuando tiene un acentuado componente conectivo.

PATOLOGIA

Entre los haces musculares miometriales, ciertas células inicián una proliferación autónoma; a medida que prosigue su crecimiento, se van enrollando y forman nodulitos que, unidos a otros vecinos, dan lugar a una tumoración. Al principio carecen de vasos, pero en su evolución arrastran elementos conjuntivos y vasculares, y se independizan del miometrio normal. Las células miomatosas se diferencian de las normales por presentar un volumen mayor y núcleos con una afinidad acentuada por los colorantes.

Originariamente el nódulo miomatoso es de forma esférica y puede conservarla durante su crecimiento, pero en algunas ocasiones ésta cambia por las presiones que soporta, especialmente cuando hay va-

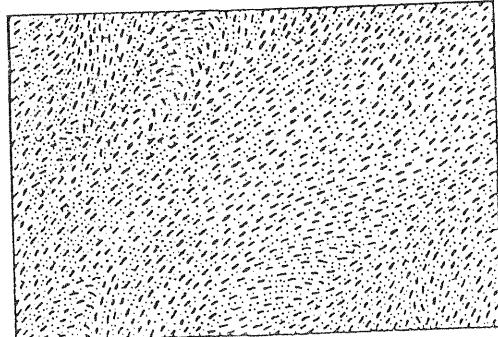


Fig. 19-1. Estructura microscópica de un mioma

rios miomas intersticiales juntos o cuando su desarrollo es submucoso, y adquiere entonces una conformación variada.

En su crecimiento expansivo el tumor, al llegar a cierto tamaño, desplaza a las fibras musculares, las cuales junto con el conectivo se estratifican en forma de láminas concéntricas y hacen las veces de "cápsula" a su alrededor, pero sin vinculación con él, de manera que entre ambos existen sólo relaciones de contigüidad, lo cual permite enuclear el tumor fácilmente.

Macroscopia. Los miomas se presentan como nódulos únicos o múltiples (leiomiomatosis), de tamaños que varían entre pocos milímetros a 2 o más centímetros; al corte se observa una superficie de color blanquecino o rosado, de aspecto fascicular arremolinado y de consistencia firme y elástica.

Microscopia. Histológicamente están constituidos por una proliferación de fibras musculares dispuestas en fascículos orientadas en distintas direcciones, separados por tejido conectivo fibrocolágeno (fig. 19-1).

CLASIFICACION

De acuerdo con su situación, los miomas son corporales o cervicales. Esta distinción no sólo tiene un significado topográfico, sino que también marca una diferencia en su sintomatología y su evolución; en efecto, los miomas corporales son hormonodependientes, su desarrollo está vinculado a la incisión de estrógenos y, como tales, disminuyen por lo general de volumen en la posmenopausia, mientras que los cervicales no suelen involucionar en estas circunstancias.

Miomas corporales

El 95% de los miomas tienen asiento en el cuerpo de la matriz. Pueden ser únicos o múltiples, esto último con mayor frecuencia. Su tamaño varía dentro de límites muy amplios, desde los microscópicos hasta los que adquieren un volumen extraordinario y llegan a pesar varios kilos. En una misma pieza anatómica se pueden observar los más variados tamaños. Según la ubicación original del tumor en el espesor

del miometrio, su ulterior expansión y dirección de crecimiento, podemos a su vez subdividirlos en distintas variedades, que tienen importancia desde los puntos de vista clínico y terapéutico:

a) Intramurales (intersticiales o intraparietales). Desarrollados en pleno miometrio, con más frecuencia en la cara posterior, y relativamente alejados de la mucosa endometrial y de la superficie externa serosa del órgano, se hallan rodeados de tejido muscular sano de espesor variable. En sus comienzos no modifican prácticamente ni el volumen ni la forma del útero, pero si cuando su crecimiento expansivo prosigue, ocasionando entonces el aumento del volumen uterino y modificando asimismo su configuración, según el número y el tamaño de los nódulos blastomatosos (fig. 19-2).

Como la cavidad uterina también se agranda y se deforma, su repercusión sobre el endometrio es nula o de escasa importancia.

b) Subserosos. Primitivamente todos los miomas son intramurales, pero los que se originan en las capas más externas del miometrio, a medida que progresa su crecimiento, desplazan, comprimen y adelgazan las fibras musculares (pseudo cápsula) que rodean a los nódulos, los cuales hacen prociencia en la superficie externa uterina, deformándola; sobre esta superficie pueden verse gruesos vasos venosos.

Se considera que un nódulo es subseroso cuando más del 50% sobresale de la superficie del órgano.

Si su crecimiento excéntrico o centrifugo continúa y las contracciones uterinas lo ayudan en su desplazamiento hacia fuera, como para librarse de él, de séries pueden hacerse *pediculados* (fig. 19-3), eventualidad por otra parte poco frecuente. En estas circunstancias el pedículo, constituido por fibras musculares, vasos sanguíneos y linfáticos, como consecuencia de los desplazamientos del tumor, se alarga y adelgaza con el tiempo, mientras que sus elementos se van atrofiando. Por este motivo o por la torsión del pedículo, la nutrición del mioma se compromete más o menos seriamente, y ello da lugar a la formación de adherencias con órganos vecinos, el epiplón o la pared abdominal.

En raras ocasiones la nutrición del mioma depende de la vascularización de tales adherencias, transformándose así en un mioma "parásito".

En casos excepcionales el pedículo se secciona y el mioma queda libre en la cavidad abdominal, como un cuerpo extraño expuesto a diversas alteraciones si no ha adquirido previamente adherencias que faciliten su nutrición.

Una variedad de mioma subseroso es el *intraligamentario*, que se desarrolla entre las hojas del ligamento ancho, dado que tuvo su ubicación inicial en las proximidades de los bordes del útero. Por lo general son unilaterales; a medida que se van desarollando desplazan lateralmente al útero y a veces al uréter, al que en alguna ocasión se lo puede ver cru-

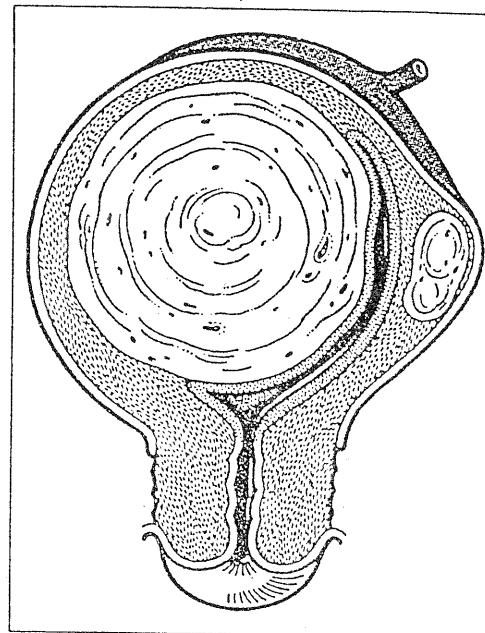


Fig. 19-2. Miomas corporales

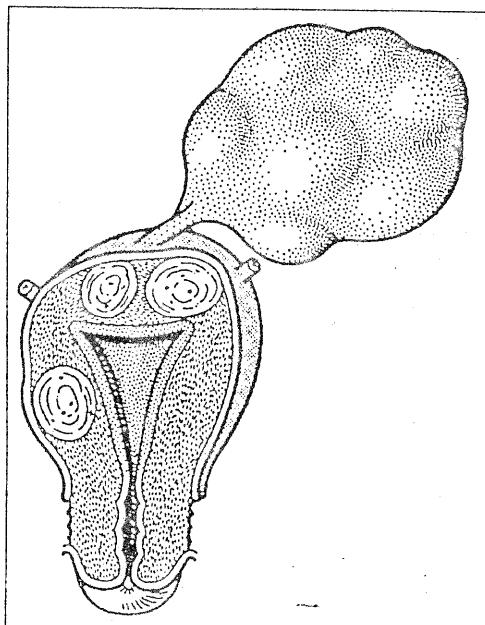


Fig. 19-3. Miomas intramurales y uno subseroso pediculado

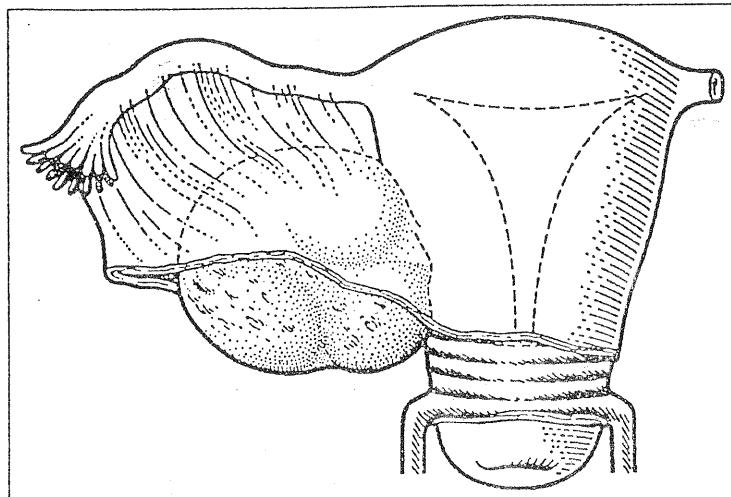


Fig. 19-4. Mioma intraligamentario.

zando por encima del tumor o comprimido por éste (fig. 19-4). Si bien suelen alcanzar un volumen discreto, cuando prosigue su crecimiento, después de llenar el espacio intraligamentario, levantan el peritoneo pelviano y continúan su desarrollo en el espacio retroperitoneal. Tienen tendencia al reblandecimiento —que en ocasiones llega a ser notable— por degeneración mixoide, lo que motiva errores de diagnóstico (tumores ováricos o del paraovario).

c) Submucosos. Son miomas cuyo crecimiento es centripeto, o sea, hacia la cavidad uterina. Aun cuando se debería considerar submucoso al mioma cuyo volumen fuera más del 50% intracavitario, desde el punto de vista clínico se involucra en esta denominación a aquellos que sin más hacen saliencia en la cavidad, tomando en cuenta que la sintomatología es prácticamente similar (fig. 19-5).

Así como los subserosos, los submucosos pueden asentarse ampliamente en la pared uterina o estar unidos a ella por un pedículo de gran grosor y de longitud y vascularización variables. Los miomas submucosos pediculados permanecen en la cavidad uterina o son expulsados hacia la vagina por las contracciones uterinas (parto del mioma, mioma "nascens"), dependiente esta última eventualidad del tamaño del tumor, el sitio de implantación, el grosor del pedículo, la longitud de éste, que debe aumentar progresivamente, y la resistencia del cuello uterino a su pasaje (fig. 19-6). Los miomas submucosos pediculados suelen ser únicos, pero se asocian a menudo con miomas intersticiales.

Miomas cervicales

Asientan, como su nombre lo indica, en el cuello uterino. Son por lo general únicos y se los divide

como los corporales en intramurales, subserosos y submucosos. Los más frecuentes son los intramurales; se desarrollan en el espesor de uno de los labios, con preferencia en el posterior. No adquieren gran desarrollo, puesto que su diagnóstico, a causa de la sintomatología que presentan, es relativamente precoz. El conducto cervical se alarga y el orificio ex-

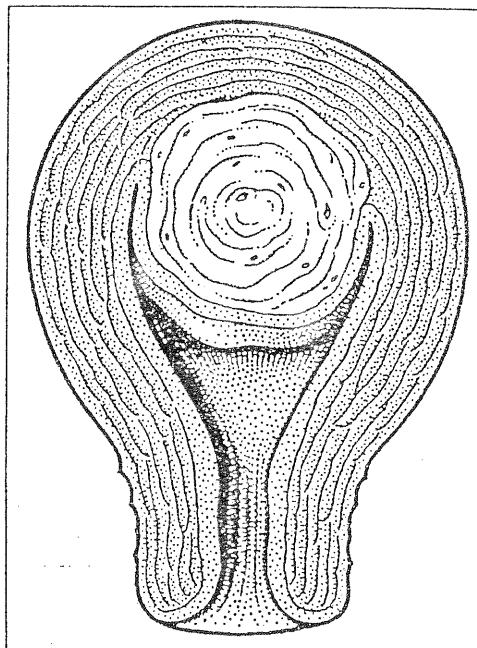


Fig. 19-5. Mioma submucoso.

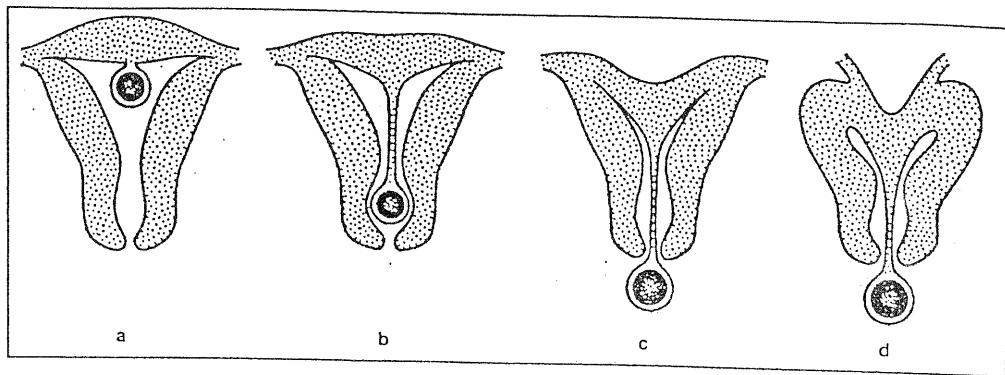


Fig. 19-6. Mecanismo de la expulsión de un mioma subseroso.

terno suele adoptar una forma semilunar por la compresión y deformación que sufre el labio opuesto al tumor (fig. 19-7).

Los que se desarrollan en forma centrífuga (subserosos) en la porción supravaginal del cuello, cara anterior y laterales, dan lugar a compresiones preferentemente del aparato urinario; los de la cara posterior van ocupando el Douglas, comprimen el recto y desplazan al cuello contra la sinfisis pubiana.

Los ubicados en el hocico de tenca se desarrollan dentro de la vagina y, según su volumen, la pueden ocupar en gran parte y hasta exteriorizarse a través de la vulva (fig. 19-8).

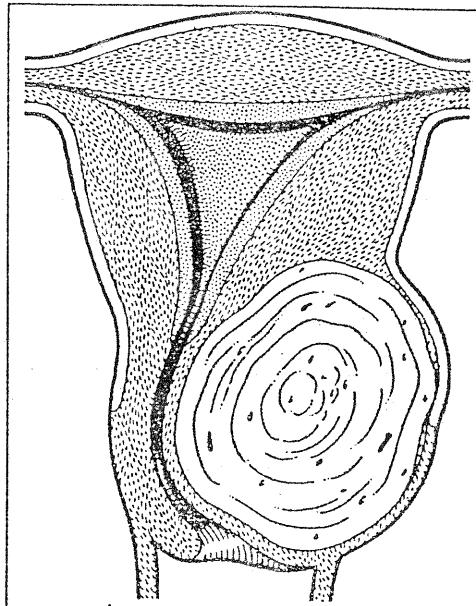


Fig. 19-7. Mioma cervical.

Los submucosos son mucho más raros que los anteriores y generalmente de volumen pequeño.

Recordemos lo dicho anteriormente: los miomas cervicales, a pesar de tener una estructura histológica similar a la de los corporales, no dependen como estos últimos de la influencia hormonal del ovario y, por lo tanto, no involucionan después de la menopausia.

EVOLUCION. ALTERACIONES SECUNDARIAS

Librado a su evolución natural, el mioma puede alcanzar un volumen y un peso extraordinarios. Si bien su crecimiento es lento, carece de uniformidad; en este sentido, las variaciones individuales son am-

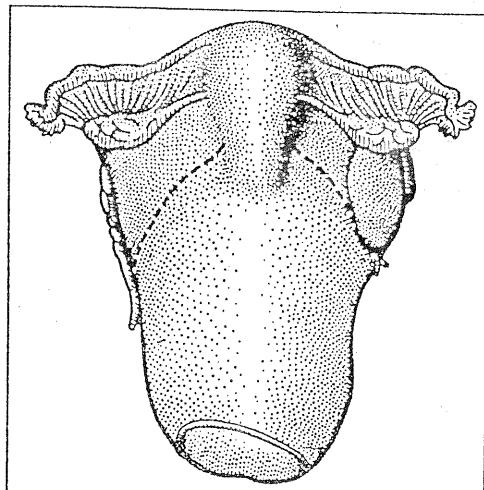


Fig. 19-8. Mioma cervical que llena la vagina.

plias y están en relación con factores locales (irrigación), generales (estado hormonal) y hasta raciales; en efecto, el promedio del incremento ponderal en la mujer blanca sería de aproximadamente 20 g y en la mujer negra de 60 g anualmente.

Las alteraciones secundarias que pueden ocurrir en un mioma son de diversa índole y de diferente significación clínica. Se las observa aproximadamente en el 30% de los casos; en la mayoría de ellos dependen de un trastorno circulatorio previo, como la torsión del pedículo, la compresión de los vasos tumorales en caso de rotación del nódulo dentro de su pseudo cápsula por la acción de las contracciones uterinas, o por crecimiento rápido, como puede suceder en la gestación, por trombosis vascular, etcétera.

Las alteraciones más importantes son las siguientes:

1) Degeneración hialina. Es la más común de las alteraciones que ocurren en los miomas uterinos. Puede afectar extensas zonas del tumor; el elemento muscular se halla aprisionado por trabéculas hialinas de espesor variable. Al corte, el mioma muestra un aspecto aporcelanado.

2) Degeneración mixoide o quística (mucoidosis). Es un proceso de liquefacción del tejido tumoral, con focos de reblandecimiento que forman cavidades con un contenido mucoide; estas coquedades pueden confluir formando una gran cavidad central. En tales condiciones, el mioma tiene una consistencia blanda o renitente y puede crecer por la edematización concomitante (fig. 19-9).

3) Calcificación. Ocurre con preferencia en las mujeres de edad y es casi siempre el resultado de un trastorno circulatorio. Los depósitos cárnicos pueden producirse en las capas externas del tumor, a manera de cáscara, o en forma difusa y dar lugar a los llamados "cálculos" o piedras uterinas, dada su consistencia pétrea.

Se los observa casi exclusivamente en los miomas corporales, por lo general de pequeño o mediano volumen, que han sufrido degeneración hialina.

La osificación del mioma es sumamente rara y, cuando ocurre, es consecutiva a la calcificación.

4) Necrosis o necrobiosis aséptica. Casi siempre proviene de un trastorno de la irrigación sanguínea (torsión pedicular, desplazamiento tumoral dentro de su "pseudo cápsula", etc.). Se la reconoce sobre todo en los miomas pediculados y puede ser total o parcial.

La llamada "degeneración roja" es una forma de necrosis asociada frecuentemente al embarazo.

Los miomas necrosados se reblandecen; al corte presentan un color que varía del rosado al rojo vino-so y aun al azul negruzco cuando hay extravasación sanguínea. Si el proceso es central pueden verse secciones enquistadas. La necrobiosis predispone a la infección del tumor.

5) Infección y supuración. Proceso de rara observación. La infección puede ser exógena o endó-

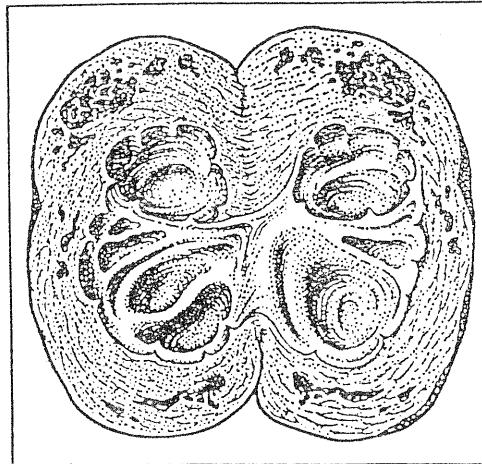


Fig. 19-9. Degeneración mixomatosa central de un mioma.

gena, según que los gérmenes provengan del exterior (maniobras intrauterinas, infección ascendente durante el puerperio, etc.) o sean trasportados por vía hemática desde algún foco séptico.

La infección séptica del mioma ocurre con más frecuencia en los miomas submucosos o intersticiales muy cercanos a la cavidad uterina que han sufrido traumatismos o que se hallan en necrobiosis. Los raspados, abortos o partos son factores predisponentes, puesto que la contaminación bacteriana de la cavidad uterina es sumamente común, en particular en el puerperio.

6) Atrofia. La involución tumoral se comprueba generalmente después de la menopausia o de la castración, ya sea quirúrgica o actínica, y responde a la menor irrigación sanguínea y a la falta de estimulación hormonal. La disminución del volumen depende de la mayor o menor cantidad de tejido conjuntivo que posea el tumor, puesto que son las fibras musculares las que preferentemente disminuyen de tamaño.

7) Degeneración grasa. Muy rara; se presenta asociada a la degeneración hialina avanzada y por lo común ocurre durante la gestación.

8) Degeneración sarcomatosa. Es la más temible de las complicaciones dada su extrema gravedad. Nos referiremos a ella más adelante.

Modificaciones del endometrio asociadas a los miomas

Los miomas submucosos provocan una atrofia característica, por compresión del endometrio que los cubre. Este se presenta adelgazado y con las glándulas desplazadas y dispuestas paralelamente a la superficie de la mucosa; además se observan angiecta-

sias y focos de necrosis. A veces en los miomas submucosos se asocia un cuadro de endometritis crónica inespecífica.

Leiomiomatosis intravenosa (mioma metastatizante benigno)

Es una entidad muy rara. Consiste en el crecimiento intravenoso de una proliferación muscular histológicamente benigna. En ocasiones puede haber metástasis, pero su curso en general es benigno, aunque no predecible por el aspecto histológico.

Coexistencia con otras lesiones

a) Con procesos anexiales. La flora microbiana de un útero miomatoso no es igual a la de un útero normal; esto explica en parte la relativa frecuencia de esa asociación. Los cuadros anatomopatológicos varían desde una salpingitis crónica hasta un absceso tuboovárico.

b) Con pólipos mucosos. Con relativa frecuencia se reconoce esta asociación; la base de implantación del pólipos es endocorporal o endocervical, en las vecindades del orificio externo del cuello.

c) Con ovarios poliquísticos. En muchos casos ambos procesos están presentes, lo que hace pensar en una relación de causa y efecto dada la reconocida influencia de la patología ovárica sobre el útero.

d) Con endometrosis. Su coexistencia puede ser explicada por diversos mecanismos, según la localización del proceso.

CLINICA

Frecuencia. Es el más común de los tumores uterinos; se estima que más del 20% de las mujeres que superan los 35 años de edad son portadoras de esta neoplasia, aunque un buen número de ellas lo ignoran porque la sintomatología es pobre o nula. La mayor parte de los miomas se diagnostican entre los 35 y 55 años de edad. Despues de la menopausia no aparecen nuevos tumores. Su frecuencia es mayor en la raza negra. En Estados Unidos el mioma es comprobado en el 30% de las autopsias de mujeres negras y en el 10% de las blancas.

La utilización más frecuente de la ultrasonografía en el diagnóstico de la patología ginecológica muestra una incidencia mayor que la anteriormente señalada debido a la alta sensibilidad de este método, que detecta la presencia de miomas uterinos no reconocidos por la clínica.

SINTOMATOLOGIA

Los síntomas son diversos y dependen del número de nódulos presentes, de su volumen y particularmente de su ubicación.

Con cierta frecuencia el mioma se desarrolla sin provocar manifestación clínica alguna, o sea que es *asintomática* en su evolución, lo que ocurre preferentemente en los subserosos. Es así como algunos miomas que han alcanzado un respetable volumen son descubiertos de manera fortuita en un examen por algún padecimiento ginecológico ajeno completamente al problema.

Otras veces, su presencia se expresa por una sintomatología de variados matices que dependen de la influencia tumoral sobre las estructuras uterinas y los órganos vecinos, y de las alteraciones secundarias que, como hemos visto, se producen en el tumor mismo.

Estos síntomas pueden ser de carácter local o general.

Síntomas locales

1) Hipermenorrea. Es el más común de los síntomas, ya que se comprueba en aproximadamente el 70% de los casos.

Las menstruaciones se hacen más abundantes, se acompañan de coágulos y se prolongan hasta 10 o más días, después de lo cual puede persistir una escasa pérdida sanguínea, a veces de color rosado y otras veces de color achocolatado.

Este trastorno menstrual se debe a:

a) La interferencia del nódulo o de los nódulos miomatosos que, comportándose como cuerpos extraños, perturban la capacidad contráctil de las fibras miometrales, disociadas por su presencia.

b) El agrandamiento de la cavidad uterina y, por ende, de la superficie sanguínea.

c) La congestión, ya sea activa por el desarrollo tumoral o pasiva por compresión venosa.

En los grandes miomas intersticiales se suele comprobar un aumento del volumen uterino durante los períodos menstruales, que luego disminuye en el intermenstruo.

En un número menor de casos la hipermenorrea se acompaña de polimenorrea (polihipermenorrea), ocasionada por una alteración de la función ovárica (acortamiento de la fase lútea), tal vez vinculada a alteraciones circulatorias.

2) Metrorragias. Variables en intensidad y duración, aparecen en el intermenstruo, preceden o siguen a las reglas y en alguna ocasión se extienden de menstruación a menstruación, pero casi siempre la paciente puede distinguir sus episodios menstruales.

Es provocada en la gran mayoría de los casos por miomas submucosos. Se debe a ulceración del endometrio, ruptura de plexos venosos submucosos y estasis venosa, o a necrobiosis del tejido libre tumoral con el agregado o no de endometritis. No debemos olvidar que es un hallazgo común la asociación del mioma uterino con la poliquistosis ovárica; en consecuencia, las hemorragias que sufren la paciente pue-

den ser causadas en alguna ocasión, más que por el blastoma, por la hiperplasia glandular simple o glanduloquística endometrial que la acompaña.

3) Dolor. Si bien este síntoma no es característico del mioma, aparece con relativa frecuencia. En caso de tumores de gran tamaño, lo común es la *sensación de peso, de molestia o incomodidad*.

Las causas que determinan el dolor son de índole diversa. En los *miomas intramurales* casi siempre es la expresión de un sufrimiento del tumor, ya sea por *necrobiosis* (mioma rojo) o, mucho más raramente, por *infección o degeneración sarcomatosa*. En estas circunstancias el rápido aumento del volumen tumoral provoca la distensión de las estructuras vecinas. Otras veces, la *dismenorrea dolorosa* se hace presente, incluso antes que el tumor haya adquirido un volumen clínicamente reconocible.

En los *miomas submucosos pediculados*, las *contracciones miometrales* que tratan de expulsarlo son las que provocan el dolor; éstas causan el estiramiento y ulterior alargamiento del pedículo, la dilatación del cuello uterino, el pasaje del tumor a su través y finalmente su exteriorización en la vagina, lo que ocurre con frecuencia en el transcurso de una menstruación. El proceso de exteriorización tumoral ("parto del mioma"), además de originar *intensos dolores* (cólico uterino) que se exacerbaban con la menstruación (dismenorrea expulsiva), se acompaña a menudo de *metrorragias*, a veces profusas, y en ocasiones de *flujo purulento* y fétido y de *fiebre moderada*, causados por el estafelo del tumor. El dolor cesa no bien el mioma traspone el orificio externo del cuello.

Durante el "parto" del mioma puede producirse la *inversión del fondo uterino*; en esta eventualidad el dolor es más difuso y se agregan náuseas, vómitos y tenesmo rectal, y en oportunidades un cuadro sincopal.

Los *miomas subserosos pediculados* en algunas ocasiones provocan, por torsión del pedículo, un *proceso abdominal agudo*, con dolor de aparición brusca, colapso, síntomas de irritación peritoneal y obstrucción intestinal, que se instala en las horas siguientes.

Las complicaciones tumorales que originan adherencias peritoneales son las causantes de los dolores, especialmente en las marchas prolongadas, con el cambio de posición durante el reposo, en el curso de la defecación.

Los tumores firmemente *enclavados en la pelvis*, al proseguir su desarrollo, comprimen los troncos nerviosos y provocan dolores que se irradian a la región lumbar y a los miembros inferiores.

4) Síntomas de compresión. Son poco frecuentes. Se producen de preferencia cuando el mioma halla dificultad su expansión por estar localizado en la pelvis menor. En estas condiciones, los órganos o estructuras vecinas son desplazados y comprimidos,

y como consecuencia experimentan una alteración de sus funciones.

En cambio, los miomas corporales que cumplen su desarrollo en la cavidad abdominal alcanzan a veces un volumen considerable sin originar síntomas compresivos. Los miomas gigantes (10-12 kg o más de peso), difíciles de ver en la actualidad gracias a la divulgación de conocimientos científicos, pueden perturbar por desplazamiento de los órganos abdominales —y en consecuencia del diafragma— el funcionamiento de los órganos intratorácicos; por otra parte, la compresión de los grandes troncos venosos, al dificultar la circulación de retorno, determina en algunas circunstancias edemas de los miembros inferiores.

Es de tener presente que no siempre el volumen o localización tumoral está en relación con la sintomatología compresiva, ya que miomas relativamente pequeños pueden occasionar síntomas, y otros voluminosos no causar trastornos.

La compresión de la *vejiga* y de la *uretra* se observa con más frecuencia en los miomas cervicales; es causa de *polaquíuria* (más intensa al comienzo de la menstruación o en caso de embarazo), *tenesmo, disuria, retención urinaria e iscuria* (incontinencia por rebosamiento). Si el uréter es comprimido, preferentemente en caso de mioma intraligamentario de gran tamaño, se produce la dilatación de las vías urinarias hasta la pelvis renal (*hidrouréter, hidronefrosis*).

El recto se adapta fácilmente a la presencia tumoral; de ahí que la obstrucción completa sea excepcional, pero en cambio puede dificultar la defecación provocando *constipación crónica, tenesmo o fenómenos congestivos de tipo hemorroidal*.

La compresión de los plexos nerviosos y venosos suele generar *dolores y edemas* de los miembros inferiores.

5) Flujo. Poco frecuente. Cuando se manifiesta, es consecuencia de un ectropión de la mucosa endocervical o, como hemos dicho, de *necrobiosis y estafelo de tumores submucosos*. En estas circunstancias, el flujo es seroso-sanguinolento-purulento y de fiteitza pronunciada.

6) Esterilidad. Infertilidad. Es muy raro que un mioma sea responsable de esterilidad; cuando ello ocurre, se debe casi siempre a la obstrucción tubaria *bilateral*. En cambio, la *infertilidad* se observa con más frecuencia y deriva de las perturbaciones a que es sometida la anidación, nutrición y ulterior desarrollo ovular (fig. 19-10).

Síntomas generales

1) Anemia. Es siempre secundaria a la pérdida excesiva de sangre causada por el mioma; puede ser más o menos intensa y hasta alcanzar un grado extremo. Se acompaña, de acuerdo con su gravedad, de astenia, cefalea, disnea, etcétera.

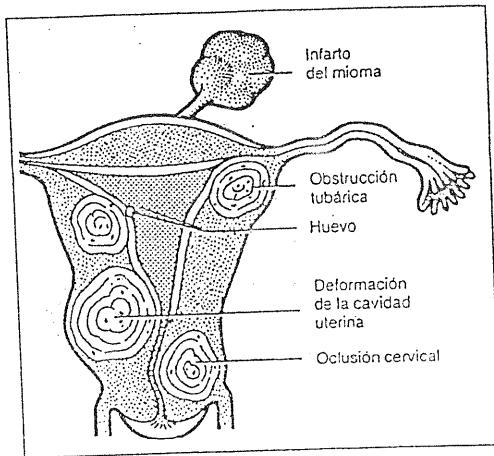


Fig. 19-10. El mioma como causa de perturbación de la fertilidad o del parto.

2) Cuadro toxioinfeccioso. Lo desencadenan los procesos degenerativos e infecciosos que puede experimentar el tumor.

En la *necrosis*, a los dolores de instalación rápida, se agrega la fiebre moderada, sin repercusión sobre el estado general, ocasionada probablemente por resorción de productos de desintegración de la neoplasia. La fiebre brusca y alta, acompañada de escalofríos, taquicardia, vómitos, tinte terroso de la piel y malestar general, es producida casi siempre por un mioma submucoso en vía de *esfacelo*; a ella se suman las metrorragias y el flujo fétido.

Los trastornos *cardiovasculares* que fueron atribuidos a la presencia tumoral hoy se consideran como procesos asociados pero no dependientes.

En resumen: Los síntomas fundamentales que producen los miomas son los siguientes:

Mioma intramural: *hipermenorrea*.

Mioma submucoso: *metrorragias*.

Mioma cervical e intraligamentario: *fenómenos compresivos*.

Mioma subseroso: por lo general *asintomático*.

El dolor espontáneo o provocado por el examen ginecológico es comúnmente consecuencia de un proceso degenerativo.

Modificaciones que ejerce el estado grávido-puerperal sobre el mioma

El embarazo influye de manera diversa sobre el desarrollo del mioma; en la mayoría de los casos éste aumenta de volumen, y a menudo se reblandece por impregnación edematosas.

Con el crecimiento del huevo el mioma puede ser desplazado y provocar la *rotación axial* del útero.

La *necrobiosis parcial o total* es consecutiva a las

alteraciones circulatorias originadas por el crecimiento del útero, que perturba la ya de por sí pobre irrigación del mioma (acodamientos o compresiones vasculares).

La torsión de los miomas subserosos pediculados es favorecida por el edema y el desplazamiento del tumor.

Influencia del mioma sobre la función reproductora

Hemos mencionado ya a la esterilidad y a la interrupción de la gravidez. Debemos agregar ahora que facilita las presentaciones viciadas, preferentemente la pelviana (alrededor del 35%) o la trasversa (15%). La *ruptura prematura de las membranas* se observa con más frecuencia en estos casos.

En el curso del parto, cuando el tumor es de localización baja, suele actuar como *tumor previo*; en otras localizaciones su influencia se hace notar preferentemente por la *inercia uterina*.

Durante el alumbramiento puede ocasionar *retención placentaria* por adherencia anormal de los cotiledones o *hemorragias* por contracción miometral deficiente.

En el puerperio son responsables de *hemorragias tardías* y de complicaciones producidas por la *necrobiosis* del mioma o por su infección.

DIAGNOSTICO

Cuadro clínico

De acuerdo con las características que presente y sus ocasionales asociaciones patológicas, el diagnóstico puede ser fácil o difícil.

¿Cuándo es fácil? En términos generales cuando el proceso tumoral está constituido por uno o varios nódulos que no han sufrido complicaciones. El examen ginecológico permite reconocer: 1º el cuerpo uterino *aumentado de volumen*; 2º su deformación, provocada por los nódulos al hacer procedencia en la superficie del órgano; 3º su *consistencia dura y la ausencia de dolor a la palpación*. El cuello es semiológicamente normal y los fondos de saco vaginales, depresibles e indoloros, hacen posible comprobar su continuidad con el cuerpo engrosado. La palpación y movilización uterinas *no provocan dolor*. La histerometría casi siempre demuestra el *agrandamiento de la cavidad uterina*.

Los miomas submucosos sólo serán fácilmente diagnosticados si el cuello uterino está dilatado y el polo inferior del tumor, accesible, puede ser percibido por el dedo. Cuando el nódulo submucoso pediculado se ha exteriorizado a través del orificio exterior del cérvix, el borde adelgazado de éste rodea al tumor y puede contornearse totalmente con el dedo

que explora o con el histerómetro. A veces es posible percibir el pedículo en el conducto cervical.

Los miomas intraligamentarios *desplazan al útero* hacia el lado opuesto. Si la ubicación del nódulo es alta, se palpa el tumor a través del fórmix vaginal, de consistencia generalmente dura y como formando parte del cuerpo uterino. Cuando su inclusión en el espacio intraligamentario es baja, el tumor en su desarrollo va ocupando la base del ligamento ancho, distiende el fondo de saco vaginal correspondiente y desplaza el cuello hacia arriba y el lado opuesto.

Los miomas situados en el cuello, cuando alcanzan cierto desarrollo, deforman el orificio externo, que se hace semilunar por la compresión y estiramiento del labio opuesto, pero si adquieren mayores proporciones llegan a ocultar el hocico de tenca, que se halla desplazado hacia arriba.

¿Cuándo es difícil? Recordemos que el grueso panículo adiposo abdominal de la mujer obesa, así como la indocilidad de la paciente muy nerviosa, son inconvenientes para un buen examen ginecológico.

A parte de estos u otros obstáculos extrínsecos al problema en sí, las dificultades diagnósticas se plantean eventualmente en:

1) Los *pequeños miomas intramurales* enclavados en el espesor de la pared miometrial hiperplasiada o en las vecindades de la cavidad cuando el útero, si bien aumentado de volumen, no está deformado. En estos casos, cabe la distinción con la *endometrosis uterina interna*. Los datos ofrecidos por el examen genital son similares, pero la dismenorrea dolorosa de intensidad progresivamente mayor y su aparición tardía, después de los 35 años, nos obliga a pensar en este último proceso, mas no debe olvidarse que ambas lesiones se hallan con frecuencia asociadas.

2) Los *miomas submucosos*. a) Cuando el cuello *está cerrado* y el útero *conserva su forma normal*; más aún si el examen se efectúa en el período menstrual, momento en el que a veces asoman a la vagina, gracias a las facilidades que ofrece el cuello, para luego regresar al interior del útero, lo que aclara el diagnóstico.

b) Cuando *son voluminosos* y se hallan permanentemente exteriorizados en la vagina, sobre todo si están en vía de esfacelo. En estas circunstancias es casi

imposible apreciar al cuello que rodea al pedículo; la semejanza ocasional con un carcinoma de cuello exige el empleo de la biopsia.

c) Si el tumor está recubierto por endometrio indemne, se podrá pensar en la inversión uterina (que a veces acompaña a estos tumores). El *tacto rectal* permite comprobar la existencia de la depresión del fondo uterino y corroborará tal sospecha.

La posible concomitancia del mioma con otros procesos exige el *diagnóstico diferencial*, que si bien a veces es muy difícil, con los medios complementarios del examen casi siempre puede hacerse.

Con cierta frecuencia el ginecólogo se planteará interrogantes como los siguientes:

¿Es un mioma o un embarazo? Es clásica la duración del nódulo miomatoso, pero la duda se presenta cuando ha sufrido lesiones degenerativas que lo reblanecen, y aún más si, por perturbaciones circulatorias locales, se agregan edema y cianosis de cuello y vagina. En los casos en que la anamnesis minuciosa (signos de presunción de la gravidez) y las reacciones para el diagnóstico de embarazo no aclaren el cuadro, se recurrirá a la ecografía (fig. 19-11) o a la observación periódica, que nos permitirá comprobar el embarazo.

¿Es un mioma o un tumor ovárico? Cuando ambos procesos mantienen sus características es fácil el diagnóstico, aun en el caso de que se hallen presentes en la misma paciente. Pero debemos recordar que si un *cistoadenoma ovárico* está sometido a gran tensión intratumoral, su consistencia aumenta a veces notablemente, y que cuando un mioma sufre ciertos procesos degenerativos, suele reblanecerse.

Para establecer el diagnóstico diferencial es *preciso comprobar si el tumor hace cuerpo con el útero o no*. Cuando el tumor ha adquirido un volumen que lo lleva a ocupar parte del abdomen inferior, se puede apelar a diversas maniobras que ya hemos descrito, pero que recordaremos. Con la mano que palpa, o con la intervención de un ayudante, se fija el tumor y se busca individualizar, mediante el tacto, el cuerpo uterino y su movilidad. También se puede colocar a la paciente en posición de Trendelenburg, procurando que el tumor se desplace hacia el abdomen y abandone la pelvis menor, para comprobar si el cuello lo acompaña en el desplazamiento. Si tal eventualidad

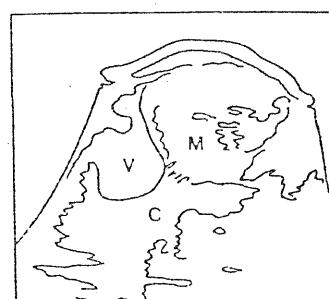
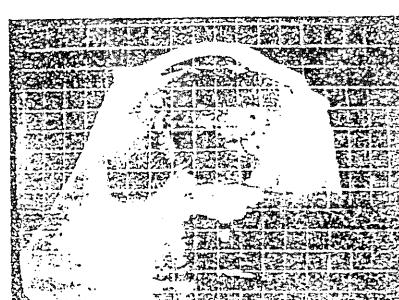


Fig. 19-11. Ecografía de un mioma.

ocurre es porque el tumor está vinculado al útero, o sea que se trata de un mioma; de lo contrario, se pensará en un tumor ovárico, con la salvedad de que podría ser un mioma subseroso de pedículo largo.

Por otra parte, los tumores de ovario pueden adosarse firmemente al útero y a la hoja posterior del ligamento ancho mediante adherencias inflamatorias, formando en conjunto un bloque compacto cuyos componentes son de difícil reconocimiento. La historia clínica minuciosa y la comprobación del agrandamiento y la deformación de la cavidad uterina, suelen ser de valiosa ayuda para el diagnóstico definitivo. De particular valor es en estos casos la *ecografía*.

Cuando un mioma *intraligamentario* sufre un reblandecimiento es factible su confusión con *procesos ováricos o anexiales quísticos*.

¿Es un mioma o un proceso anexial inflamatorio? Los tumores anexiales inflamatorios crónicos forman con cierta frecuencia adherencias que los fijan al útero y órganos vecinos. Si la consistencia del conglomerado inflamatorio se halla aumentada, pueden ser confundidos con miomas subserosos, tanto más cuanto que esos tumores son *poco o nada dolorosos*.

Inversamente, la necrosis e infección de un mioma subseroso pueden simular un proceso anexial agudo. La simultaneidad de ambos suele ser de muy difícil diagnóstico.

Los antecedentes de la enferma revisten gran importancia para el diagnóstico diferencial, junto con el estudio atento de la evolución del proceso durante el tratamiento médico adecuado (exámenes de sangre, curva térmica, reducción del volumen tumoral, etc.).

Igual temperamento hay que adoptar al sospecharse la posible participación de un proceso inflamatorio del tejido celular pélvano.

Métodos complementarios

Histerosalpingografía. Este método es útil en algunas situaciones, dado que la presencia de masas que modifican el contorno de la cavidad del útero, junto con la falta de relleno de la misma, pueden ser signos de miomas uterinos.

Los miomas muy pequeños no pueden evidenciarse con este procedimiento diagnóstico. La mayor utilidad radica en el diagnóstico de miomas subinucleados sintomáticos, donde se observa una falta de relleno de la cavidad.

Ultrasonografía. Este método ha reemplazado prácticamente a la histerografía. La imagen ecográfica de un mioma consiste generalmente en una masa hipoeocoica, sólida, de contornos regulares y tamaños muy diferentes. El método permite presumir alteraciones secundarias tales como degeneración hialina, calcificación, necrobiosis, etcétera.

Urograma excretor. Cuando el mioma alcanza un volumen apreciable puede comprimir el uréter pélvano. Mioma y metrorragias climatéricas. Las metro-

rragias que cursan durante el climaterio, si manan del útero aumentado de volumen, deben plantear el diagnóstico, entre otros procesos, con el *carcinoma de endometrio*. Se recordará que esta última afeción se presenta aproximadamente en el 25% de los casos durante la premenopausia y en el 75% después de ella, y que su coincidencia con el mioma es del orden del 25 al 50% según las estadísticas.

Otro proceso de frecuente observación en el climaterio y origen de molestas hemorragias son los pólipos, que en caso de coexistir con el mioma pueden ser la causa de las pérdidas sanguíneas. La histeoscopy suele ponerlos en evidencia; la biopsia resolverá el problema.

También la hemorragia en estas circunstancias es ocasionalmente producida por endometrios *hiperplásicos* (hiperplasia glandular o glanduloquistica) como resultado de ciclos ováricos monofásicos.

PRONÓSTICO

El mioma es un tumor de naturaleza *benigna* y, como tal, su pronóstico es *bueno*. Pero en su evolución está expuesto a sufrir procesos degenerativos, de los cuales el más grave es el *sarcoma*, que afortunadamente se observa solo en el 1% de los casos. Sin embargo, otras complicaciones (hemorrágicas, infecciosas) pueden poner en peligro la vida de la paciente o quebrantar seriamente su salud.

TRATAMIENTO

La conducta terapéutica está condicionada a diversos factores, como edad, fecundidad, sintomatología y estado general, y con respecto al proceso tumoral, número de miomas, tamaño y ubicación.

¿Todos los miomas deben ser tratados? No. En los casos en que el volumen tumoral no supera el de un embarazo de tres meses, o sea que el polo superior del útero miomatoso no sobrepasa la mitad de la línea umbilicopubiana, y es además *asintomático*, no se requiere tratamiento alguno. Se indicará un examen periódico (cada 4-6 meses) con el fin de estudiar su evolución y actuar luego en consecuencia.

Tampoco merecen tratamiento los miomas reconocidos en la premenopausia y que, siendo de pequeño volumen, ocasionan escasos trastornos. En efecto, con la llegada de la menopausia se producirá la curación clínica, puesto que el cese de la función ovárica produce la supresión de las menstruaciones y el tumor disminuye de volumen en forma más o menos apreciable.

En las condiciones antedichas se hallan aproximadamente el 25-30% de las pacientes miomatosas.

El tratamiento del mioma uterino está indicado en algunas circunstancias:

a) Cuando el tamaño del mioma produce molestias y/o dolores pélvicos, así como compresión de

los uréteres con síntomas de disuria, retención urinaria, etcétera.

b) Cuando los síntomas de hipermenorrea y/o metrorragia comprometen el estado general de la paciente.

c) Cuando en los controles clínicos y ultrasonográficos es posible determinar un crecimiento rápido, tanto en la premenopausia como en la posmenopausia.

d) Si se presuniera o detectara una alteración secundaria en su evolución, como infección, necrobiosis, degeneración sarcomatosa, torsión del pedículo, etcétera.

e) Si el mioma determina una alteración de la función reproductora.

Medios terapéuticos usados para el tratamiento del mioma y casos en que se deben emplear. Se pueden utilizar: medidas de orden médico e intervenciones quirúrgicas.

Cada uno de estos procedimientos presenta ventajas e inconvenientes; de ahí que de acuerdo con los diversos factores involucrados tengan sus indicaciones y contraindicaciones.

Medidas de orden médico

Consisten en la terapia antihemorrágica y hormonal, que se aplica en los extremos de la gama sintomatológica.

a) Ante una *hemorragia copiosa* puede estar indicada, como recurso de urgencia, la transfusión sanguínea.

Para cohibir la hemorragia se echará mano a los hemostáticos y a los contractores de la fibra muscular uterina. Por ejemplo: inyección intramuscular o endovenosa de estrógenos conjugados cada 12 horas; administración por vía bucal o inyectable de derivados caproicos (ácido épsilon-aminocaproico).

Los ocitócicos serán empleados para acentuar las contracciones miometrales; su eficacia en estas circunstancias es muy limitada.

La terapéutica referida servirá para superar la situación de momento, cuya solución se encará luego con otros procedimientos, casi siempre quirúrgicos.

b) Por el contrario, en los casos cuya *sintomatología es poco significativa* y consiste en hipermenorrea o pequeñas metrorragias producidas por ciclos monofásicos, comunes en la época premenopáusica, el tratamiento hormonal tiene sus indicaciones; para ello es necesario que el mioma sea de tamaño pequeño, inferior al de un embarazo de 3 meses, que no se halle asociado a otra patología pasible de cirugía y que no presente los síntomas de alguna de sus complicaciones.

La *hormonoterapia* también tiene su aplicación en quienes, por diversos problemas médicos (hipertensión, diabetes, etc., en tanto puedan ser solucionados), la *intervención quirúrgica está contraindicada*, o debe posponerse por razones particulares atendibles. Si la enferma tiene ciclos monofásicos, se administrará en su segunda mitad *progesterona* por vía parenteral o *gestágenos* del grupo de los noresteroides por vía bu-

cal; por ejemplo: acetato de noretisterona en dosis diaria de 10 mg durante 10 días a partir del 14º del ciclo, o comenzando antes y prolongando los días de tratamiento si las hemorragias son muy abundantes. Cuando los ciclos son bifásicos, se indicarán *ovulostáticos*, especialmente los de mayor acción gestágena, que al ser repetidos en el curso del tiempo inducen la involución del endometrio.

Además de los tratamientos con gestágenos ya mencionados, se utilizan actualmente la gestrinona y los agonistas del LH RH.

La gestrinona es un derivado de 19 - noresteroides con marcada actividad antiestrogénica y antiprogestacional y moderada capacidad antagonista.

Existen diversos esquemas con el empleo de gestrinona, dependiendo la dosis utilizada y la duración del tratamiento del volumen del mioma a tratar.

Ha sido observada una reducción del volumen tumoral en el 75% de las pacientes con el control de la hipermenorrea y metrorragia.

La acción de la medicación sobre el endometrio produce amenorrea en la mayoría de los casos.

Algunos autores recomiendan el uso de gestrinona como paso previo a la cirugía de los mismos, porque facilita el acto quirúrgico al disminuir la hemorragia durante la intervención.

La utilización de análogos de LH RH ha permitido lograr una disminución de tamaño de los miomas uterinos, en los miomas pequeños puede obtenerse una reducción casi completa. También ha sido señalada una reducción, en algunos casos apreciable, del volumen uterino.

En las situaciones más favorables los análogos LH RH pueden constituir una alternativa a la cirugía o mejorar las condiciones quirúrgicas de las pacientes, especialmente en circunstancias como:

- / a) Próximas a la menopausia
- b) Obesas
- c) Con riesgo quirúrgico elevado
- d) Con síntomas leves
- e) Deseos de fertilidad

La respuesta se logra a los 3 o 4 meses desde el inicio del tratamiento, si bien la respuesta está casi siempre en relación al nivel de hipoestrogenismo logrado por la medicación, en otras, no existe tal correlación.

Ha sido demostrada la existencia de receptores específicos para los agonistas de LH RH en las células tumorales, por lo que se ha sugerido una posible acción directa de la hormona sobre el mioma.

Durante el tratamiento con análogos LH RH aparecen sofocos, sequedad vaginal, alteraciones de la libido que desaparecen al suspender la medicación. Por la disminución de la masa ósea en los tratamientos prolongados justifica utilizar diversos esquemas que incluyen estrógenos conjugados con progestágenos.

Debe tenerse en cuenta que una vez suprimido el tratamiento se observa un crecimiento del mioma así como reaparición de la sintomatología.

Los esquemas terapéuticos son muy costosos, por lo que deben hacerse consideraciones sobre los beneficios esperados. Recordamos que los análogos LH-RH son también utilizados en otras patologías (ver endometrosis).

Tratamiento quirúrgico

La mayoría de los miomas son susceptibles de tratamiento quirúrgico; por este medio se obtiene la curación radical de la paciente, puesto que se elimina el tumor y se respeta la función ovárica.

Indicaciones del tratamiento quirúrgico. a) En los casos de tumor *asintomático* cuyo volumen supera el de un útero grávido de 3 meses (o sobrepasa la mitad de la línea umbilicopubiana).

b) Independientemente del tamaño, si los síntomas, en especial los *metrorrágicos*, no responden de manera adecuada al tratamiento médico.

c) Si el tumor provoca *síntomas de compresión*, lo que ocurre con preferencia con los intraligamentarios.

d) Cuando se trata de tumores submucosos o subserosos pediculados (la operación será *urgente* en caso de *torsión aguda* del pedículo).

e) Ante la sospecha, dada la sintomatología, de que el tumor ha sufrido complicaciones, en particular su rápido crecimiento.

f) Si el mioma es *cervical*, puesto que su crecimiento es independiente del estado hormonal.

g) Cuando el mioma se halla asociado a otras dolencias pasibles de tratamiento quirúrgico.

h) Si el mioma es el único proceso al que puede ser atribuida la esterilidad de la paciente.

Elección de las operaciones. Existen dos planes quirúrgicos, uno *conservador* y otro *radical*, y dentro de este último diversas variantes. Además, la vía de acceso puede ser la abdominal o la vaginal; esta última generalmente se emplea en circunstancias especiales.

Para elegir el plan operatorio se tomarán en cuenta los diversos aspectos que ya hemos enumerado: edad, paridad, etcétera.

Vamos a considerar las indicaciones. Las técnicas operatorias se hallan brevemente expuestas en el capítulo 37.

1. **Procedimiento conservador.** Consiste en la *miomectomía*, o sea, en la *enucleación tumoral* con la preservación del útero.

Si no fuera por sus inconvenientes, sería la operación ideal, puesto que satisface los más exigentes requisitos: conservar el órgano y su función plena. Pero, si bien es posible extirpar de un útero un número considerable de nódulos miomatosos, los de pequeño volumen, no reconocibles por el cirujano durante el acto quirúrgico, al continuar su evolución, reproducirán el proceso y probablemente obligarán a una nueva intervención quirúrgica. Por ese motivo, la paciente antes de ser sometida a la operación, debe

ser informada de tal eventualidad para obtener su consentimiento.

Por lo tanto, la miomectomía se indicará sólo en mujeres jóvenes, en general menores de 35 años, que no hayan tenido hijos o que deseen seguir teniéndolos; de ahí que otro requisito para tomar en cuenta es la *ausencia de lesiones asociadas que impidan el logro de tal fin*.

La extirpación del nódulo tumoral puede estar indicada también en la *embarazada* con un mioma en *proceso de necrobiosis*.

La miomectomía es una operación sencilla cuando se trata de extirpar un solo mioma, pero cuando son múltiples, el acto operatorio se hace más prolongado, la hemostasia puede ser difícil y a veces, no obstante utilizar la brecha obtenida con la incisión inicial para extirpar nódulos vecinos, se deben multiplicar las incisiones, lo que facilita la aparición de complicaciones posoperatorias.

La miomectomía se efectuará durante la segunda semana que sigue a la menstruación. El *porvenir obstétrico* de la mujer sometida a esta intervención es bueno. Después de la miomectomía quedan embarazadas entre el 30 y el 45% de estas pacientes. Los partos en su mayoría son normales, aunque se comprueba un porcentaje algo mayor que lo ordinario de presentaciones viciosas e inserciones bajas de placenta. La rotura uterina es de rara observación, menor que en los casos poscesárea, como consecuencia de las mejores condiciones de cicatrización.

Con la finalidad de reducir la hemorragia intraoperatoria se ha utilizado el láser para realizar la miomectomía.

Otra posibilidad de tratamiento quirúrgico de los miomas es la utilización de la cirugía translaparoscópica.

La histeroscopia puede ser de gran ayuda para el tratamiento de miomas submucosos corporales o cervicales.

II. **Procedimiento radical.** Se basa en la *histerectomía*, o sea, la extirpación del útero miomatoso. La histerectomía puede ser *total* cuando se procede a la ablación de todo el órgano, *subtotal* si se extirpa el cuerpo y se conserva el cuello, o *fúnica*, cuando se procede a la resección del fondo uterino, en caso de que allí esté ubicado el mioma, con conservación del resto. Se han ideado otros procedimientos para el tratamiento quirúrgico de úteros miomatosos, pero su descripción será omitida por no empleárselos en la actualidad. La histerectomía puede ser efectuada utilizando la *vía abdominal* o la vaginal; la primera goza de la preferencia de la mayoría de los cirujanos.

El empleo de la vía baja exige ciertas condiciones: vagina amplia (por lo general en multiparas) y útero fácilmente desplazable y de un tamaño no demasiado grande como para dificultar su pasaje por la brecha vaginal.

Al realizar la histerectomía, en cualquiera de sus

variantes, se pueden extirpar o no los ovarios. Su conservación es indiscutible antes de los 45 años; en cambio, después de esa edad resulta aconsejable extirparlos para evitar una eventual degeneración maligna.

Ventajas e inconvenientes de cada uno de los procedimientos

a) Histerectomía total. Es el procedimiento de elección.

Ventajas. Al extirpar el cuello se evita la posibilidad de su cancerización y de las circunstanciales molestias o temores consecutivos a la aparición de pólipos o procesos inflamatorios cervicales.

Inconvenientes. A la histerectomía total se le atribuye dificultar el coito por acortamiento vaginal, facilitar el prolapsos de la vagina y hasta ocasionar frigidez sexual. Tales inconvenientes no son ciertos cuando la operación se efectúa correctamente, ya que no solo es inexacto que se acorta la vagina, sino también lo relativo al prolapsos, puesto que éste se observa con tanta o más frecuencia cuando se deja el muñón cervical. En cuanto a la frigidez, si ello ocurre, se debe a un proceso psíquico vinculado con la idea errónea de "vaciamiento" que lleva implícita la de anulación como mujer. En la mayoría de las mujeres que han sido sometidas a la histerectomía total no se modifica el estadio anterior con respecto a la aptitud sexual.

b) Histerectomía subtotal. En el pasado fue el procedimiento de elección para el tratamiento quirúrgico de los procesos benignos con asiento en el cuerpo uterino, pero hoy, gracias al mejoramiento de las técnicas operatorias, de las anestesias y de otros recursos quirúrgicos, su empleo es mucho menor; en la práctica se recurre a ella cuando existe una contraindicación de la histerectomía total. Si antes del acto operatorio se ha planeado esta intervención, es indispensable el examen exhaustivo del cuello.

Ventajas. Facilidad de ejecución.

Inconvenientes. Al dejar el cuello se deja también toda su posible patología (fig. 19-12); la más importante es la aparición de un carcinoma.

SARCOMAS DEL UTERO

Los sarcomas uterinos se originan en los componentes mesenquimáticos de la pared del órgano (fig. 20-13), formados a partir del tejido que rodea en la vida embrionaria a los tubos de Müller. Están constituidos por la proliferación atípica de elementos mesenquimáticos que son constituyentes normales de la pared uterina, como estroma endometrial, tejido muscular liso o vasos (sarcomas homólogos), o bien se diferencian a partir de elementos que no se hallan presentes en el útero, como, por ejemplo, tejido muscular estriado, cartilaginoso u óseo (sarcomas heterólogos). Estos sarcomas se presentan en forma de tipos celulares puros o combinados; también pueden asociarse a elementos epiteliales (carcinomatosos) para constituir los tumores mixtos müllerianos. Los sarcomas representan del 2 al 5% de todos los tumores malignos del útero.

Clasificación. Se han propuesto distintas clasificaciones de los sarcomas uterinos. La más aceptada es la de Ober (modificada por Keimpson), quien los divide de acuerdo con los distintos tipos celulares, de carácter homólogo o heterólogo, y según las combinaciones posibles de más de un tipo celular.

De todos ellos solo son importantes por su frecuencia los leiomiomas, los sarcomas del estroma, en sus dos formas: la estromatosis y el sarcoma del estroma propiamente dicho, y los tumores müllerianos mixtos, homólogos o heterólogos. El rabdomiosarcoma se observa habitualmente en su forma embrionaria, que constituye el denominado sarcoma botrioides, cuyas localizaciones más frecuentes son el cuello uterino, la vagina y la vulva.

Leiomiosarcoma

Está formado por la proliferación atípica de fibras musculares lisas. Es el más frecuente de los sarcomas uterinos y representa del 50 al 75% del total de los sarcomas. También es la forma que aparece en mujeres más jóvenes; la mitad de los casos se observan

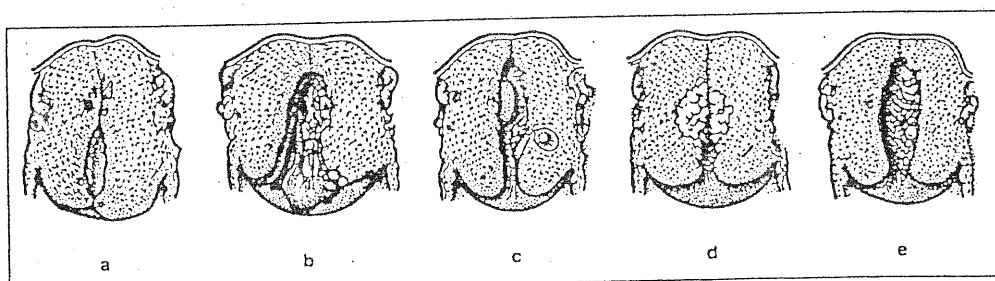


Fig. 19-12. Patología del muñón cervical. a, estrechez del orificio externo cervical con abscesos en el canal; b, hipertrofia cervical; c, pólipos cervicales; d, carcinoma endocervical; e, remanente de endometrio, causa de pequeñas pérdidas sanguíneas.

	Homólogos puros	Leiomiosarcoma Sarcoma del estroma Angiosarcoma Fibrosarcoma
Sarcomas puros	Heterólogos puros	Rabdomiosarcoma Condrosarcoma Osteosarcoma (sarcoma osteogénico) Liposarcoma
Sarcomas mixtos	Mixtos homólogos Mixtos heterólogos Mixtos homólogos y heterólogos	
Tumores mixtos malignos müllerianos (carcinosarcomas)	Carcinoma más sarcoma homólogo Carcinoma más sarcoma heterólogo	
Sarcomas no clasificados		
Linfomas		

van en pacientes en actividad genital.

Patología. Los leiomiosarcomas se forman *primariamente* como tales o se desarrollan por *transformación sarcomatosa de un mioma preexistente*.

En el primer caso se presenta macroscópicamente como un tumor sólido que se origina en el espesor del miometrio. Al comienzo es encapsulado, pero luego, en su crecimiento, compromete la serosa o el

endometrio y perfora la cápsula infiltrando las estructuras vecinas. La superficie del tumor tiene un color blanco rosado, homogéneo, que ha sido comparado con "carne de pescado", y, a diferencia de un mioma, carece del aspecto fascicular arremolinado de éste. Habitualmente son blandos y friables, y con frecuencia hay zonas de necrosis y hemorragia. En los sarcomas desarrollados en un mioma preexisten-

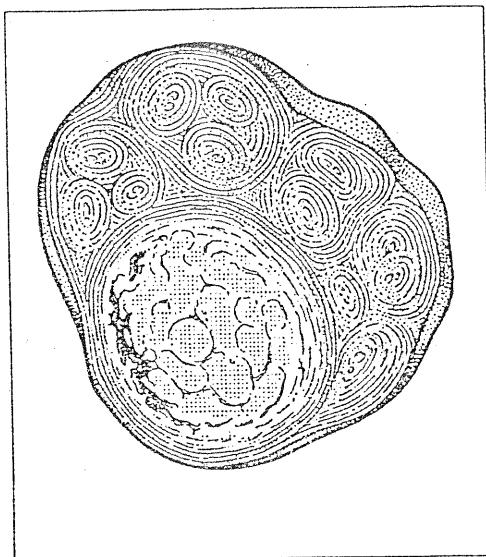


Fig. 19-14. Sarcoma desarrollado en un nódulo miomatoso.

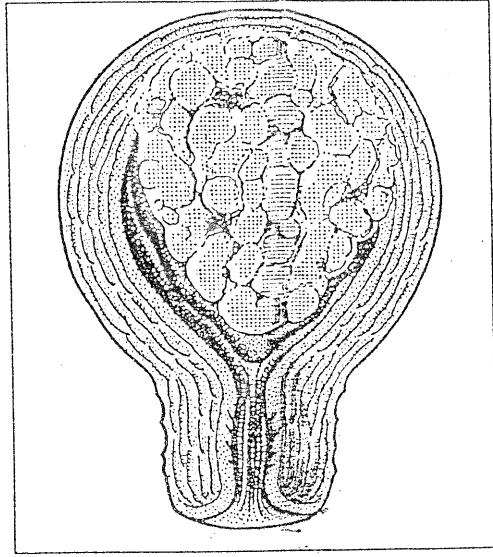


Fig. 19-15. Sarcoma uterino.

te se aprecian, en un nódulo con el aspecto general de un mioma, una o más zonas confluentes con el aspecto descrito (fig. 19-14).

Microscópicamente se observa una proliferación de células musculares lisas con distinto grado de madurez y atipia. En las formas más maduras las células son fusiformes y bien diferenciadas, dispuestas en fascículos arremolinados en forma similar a la de un mioma, mientras que en las formas inmaduras hay una pérdida de la disposición fascicular, con acentuado pleomorfismo celular y atípicas celulares que llegan a la monstruosidad en las formas más diferenciadas.

Se plantean a veces problemas en el diagnóstico diferencial con un leiomioma benigno muy celular; otro tanto ocurre con miomas asociados al embarazo, en los cuales se produce un aumento de la celularidad, pleomorfismo nuclear y fenómenos degenerativos (necrosis, mucoidosis).

Lo mismo sucede en pacientes que han recibido tratamientos con gestágenos. Entre los elementos anatopatológicos de valor pronóstico en los leiomiosarcomas hay que señalar el tamaño, la integridad o no de la cápsula, la invasión de los tejidos vecinos, el grado de madurez histológica, la observación de embolizaciones venosas y la cantidad de figuras de mitosis. El recuento de más de 10 figuras de mitosis por cada campo microscópico de gran aumento es un signo de mal pronóstico.

Las metástasis se producen por las vías linfática y hemática, y también en el peritoneo, en caso de sarcomas que han perforado la serosa uterina.

Clínica. Los *síntomas*, en muchas ocasiones, son similares a los de un mioma uterino. La paciente puede consultar por un tumor abdominal o por metrorragia si hay compromiso del endometrio.

Al examen clínico se comprueba un aumento del tamaño uterino de crecimiento rápido. Al comienzo el útero conserva su movilidad, y solo hay fijación en sarcomas avanzados que han infiltrado las estructuras vecinas al útero. El diagnóstico clínico diferencial se plantea, en primer lugar, con un mioma complicado. De todos modos, el diagnóstico de certeza de leiomiosarcoma se hace generalmente por el estudio anatopatológico de la pieza operatoria. En los casos de transformación sarcomatosa de un leiomioma preexistente, lo común es que se trate de un hallazgo en su estudio rutinario.

El diagnóstico anatopatológico preoperatorio solo puede hacerse por el raspado cuando la proliferación sarcomatosa ha llegado al endometrio, pero si no lo ha hecho, el raspado es negativo. En todas las pacientes con un leiomiosarcoma uterino debe efectuarse una radiografía del tórax para descartar la presencia de metástasis pulmonares.

Tratamiento. Consiste en la *anexohisterectomía total con manguito vaginal y linfadenectomía pélvica y paraaórtica*. La irradiación pelviana posoperatoria no

ha demostrado utilidad en la prevención de las recurrencias locales, así como tampoco hay experiencias concluyentes en el uso de la quimioterapia.

Estromatosis

Entre las proliferaciones sarcomatosas del estroma endometrial deben distinguirse la estromatosis (endometrosis del estroma), que es una forma de baja malignidad intermedia entre una endometrosis y un verdadero sarcoma, y el *sarcoma del estroma endometrial* propiamente dicho, de alto grado de malignidad.

La estromatosis está constituida por una proliferación del estroma endometrial, de carácter juvenil y más celular, que crece infiltrándose entre los fascículos musculares del miometrio y puede llegar a penetrar los vasos sanguíneos y linfáticos, extendiéndose a veces dentro de las venas de los parametros. El aspecto macroscópico y el microscópico son muy similares a los de una adenomiosis, con la diferencia de que el estroma que prolifera carece de glándulas. En los casos de invasión vascular se observan masas alargadas, blandas y friables, con una estructura histológica similar a la del estroma endometrial, que dilatan y llenan los vasos. A pesar de esta invasión vascular, la estromatosis da excepcionalmente metástasis alejadas y se comporta como un proceso de bajo grado de malignidad, que puede producir recidivas pélvianas luego del tratamiento quirúrgico.

Clinicamente, los síntomas y hallazgos semiológicos son similares a los de una adenomiosis, y el diagnóstico se suele realizar en el examen anatopatológico posoperatorio. El tratamiento es quirúrgico y consiste en la anexohisterectomía total, ampliada a los parametros cuando éstos se hallan comprometidos. Los gestágenos han demostrado gran utilidad, tanto en la prevención de recidivas y metástasis como para el tratamiento de éstas, aun en los raros casos de metástasis como para el tratamiento de éstas, aun en los raros casos de metástasis alejadas.

Sarcoma del estroma endometrial

Macroscópicamente, se presenta como una masa poliposa de color rosado grisáceo, blanda y friable, con zonas de necrosis y hemorragia superficiales, que crece dentro de la cavidad uterina, dilatándola.

Microscópicamente está constituido por una proliferación atípica del estroma endometrial, con acentuado pleomorfismo celular y abundantes figuras de mitosis, muchas de ellas atípicas. Puede ser una proliferación homóloga, pero a veces se agregan elementos heterólogos de estirpe rabdomioblastica, condroblastica u osteoblastica.

El sarcoma del estroma endometrial es de alto grado de malignidad, la cual se agrava con la presencia de elementos heterólogos. En estos casos se produce la

muerte en el 70 a 80% de los casos antes de los 2 años, y la supervivencia a los 5 años solo llega al 10-15%.

Clinicamente el síntoma más frecuente es la metrorragia. El examen de la paciente muestra un útero agrandado y de crecimiento rápido. La masa poliposa puede dilatar al endocervix y hacer protrusión en el orificio cervical externo, así como también puede producirse la expulsión de masas tumorales necróticas. El diagnóstico preoperatorio se hace mediante el raspado del endometrio, aunque en algunos casos el diagnóstico histológico es difícil por la necrosis tumoral.

El tratamiento consiste en la anexohisterectomía total con linfadenectomía pelviana y lumboaórtica completada con terapia radiante postoperatoria.

Tumores mixtos müllerianos

Consisten en una proliferación asociada de elementos carcinomatosos, tanto cilíndricos como pavimen-

tos, con elementos sarcomatosos homólogos o heterólogos (tumores mixtos müllerianos, homólogos o heterólogos).

Se trata de procesos muy poco frecuentes y de alta malignidad que se producen en mujeres de mayor edad; la mayoría de los casos se observan después de los 50 años, y muchos de ellos entre la octava y novena década de la vida.:

Macroscópicamente el aspecto es similar al de los sarcomas del estroma

Histológicamente se encuentra una proliferación atípica con la combinación de elementos descritos; en los tumores heterólogos es especialmente llamativa la presencia de placas cartilaginosas.

Los caracteres clínicos, el pronóstico y el tratamiento no difieren de lo dicho a propósito de los sarcomas del estroma, si bien, a diferencia de éstos, los tumores heterólogos parecerían no responder a la terapia radiante como los homólogos.

20 Patología del endometrio

Los procesos derivados de la agresión microbiana al endometrio han sido descritos en el capítulo de Infecciones ginecológicas; por lo tanto, consideraremos ahora otras patologías que suelen afectar a la mucosa de la cavidad uterina.

ADENOMAS DEL ENDOMETRIO. POLIPOS

Los adenomas son los tumores benignos más frecuentes originados en el endometrio. Su formación comienza con una hiperplasia focal del estrato basal, por lo que se los denomina también *adenomas de la basal*! Estos focos van creciendo en el espesor de la mucosa hasta que llegan a la superficie y hacen prominencia proyectándose dentro de la cavidad en forma de pólipo (fig. 20-1). Los pólipos son inicialmente sésiles, con una base de implantación

ancha, pero que al seguir creciendo sólo quedan unidos por un pedículo delgado a su lugar de origen.

Patología. Macroscópicamente, repetimos, los adenomas del endometrio adoptan una forma alargada u ovoide y tienen un tamaño variable, desde unos pocos milímetros hasta dimensiones importantes que ocupan toda la cavidad del cuerpo, dilatándola; pueden ser únicos (fig. 20-2) o múltiples (fig. 20-1), y se los encuentra con más frecuencia implantados en el fondo o en los cuernos uterinos. La superficie es lisa y de color rosado; su consistencia es firme y elástica, mayor que la del resto del endometrio. Al corte pueden hallarse cavidades quísticas correspondientes a glándulas dilatadas. Con frecuencia se descubren zonas de hemorragia y de necrosis en el extremo de los pólipos. Algunos pólipos voluminosos llegan ocasionalmente, por elongación de su pedículo,

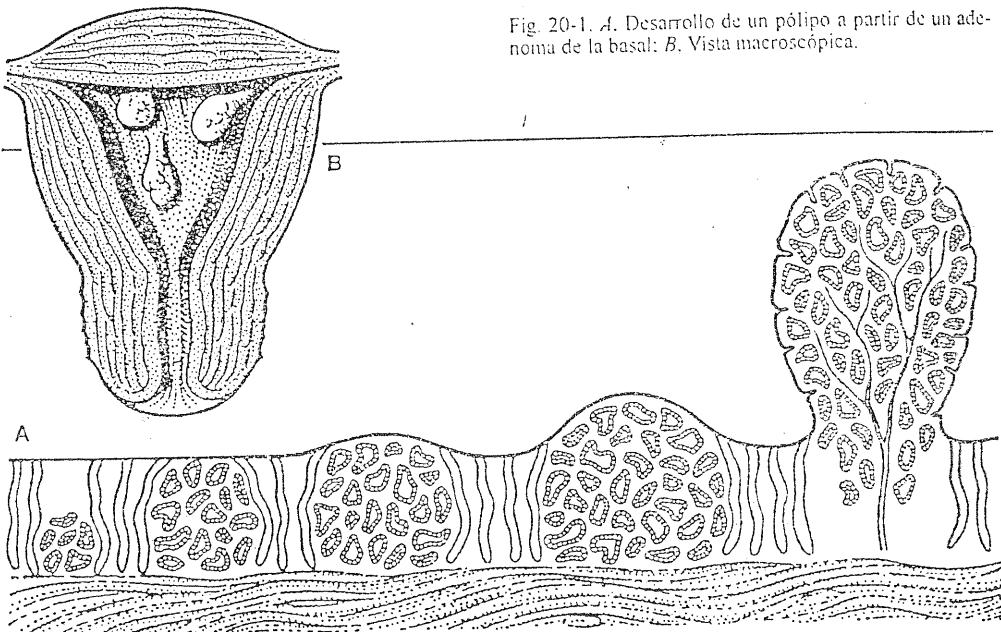


Fig. 20-1. A. Desarrollo de un pólipo a partir de un adenoma de la basal; B. Vista macroscópica.

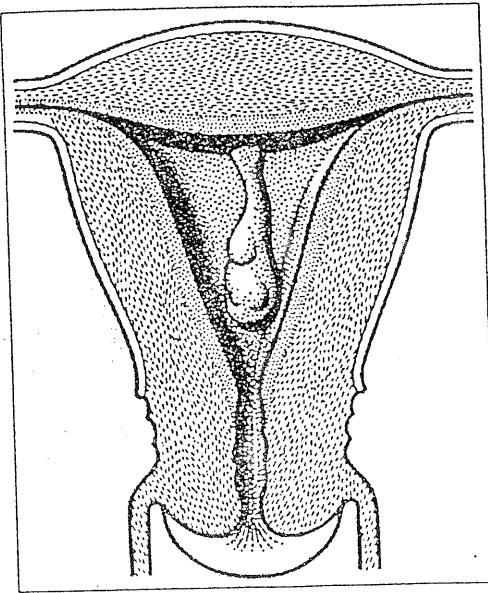


Fig. 20-2. Pólipo endometrial único.

hasta el orificio cervical externo, por el cual asoman simulando un pólipo endocervical.

Microscópicamente están constituidos por una proliferación adenomatosa de las glándulas endometriales, que se presentan en gran número y ramificadas, con frecuencia quísticas, revestidas por un epitelio cilíndrico basófilo. El estroma es abundante y denso con vasos gruesos que se ramifican a partir del pedículo, y a veces hay en él fascículos de fibras musculares lisas. Los sectores superficiales de un pólipo adenomatoso pueden sufrir modificaciones progestacionales, tanto en cuanto a la actividad secretora de las glándulas, como a la transformación deciduoide del estroma durante la fase progestacional del ciclo o por acción de un tratamiento hormonal. En el extremo de los pólipos suelen observarse trombosis vasculares con zonas de necrosis y hemorragias.

En las pacientes posmenopáusicas los pólipos habitualmente son multiquísticos, por dilatación de la mayoría de las glándulas con aplanamiento de su epitelio, mientras que el estroma toma un tipo fibroblástico.

Los adenomas polipoideos del endometrio son benignos y su transformación carcinomatosa es muy rara; sin embargo, los carcinomas del endometrio se observan con más frecuencia en enfermas que han tenido adenomas. Por esta razón, una paciente que en repetidas ocasiones ha sido tratada por adenomas endometriales y se halla en la posmenopausia debe ser controlada, pues tiene mayor riesgo de desarrollar un carcinoma de endometrio.

Clinica. Se observan a cualquier edad, pero son más frecuentes en la premenopausia y la posmeno-

pausia. Se asocian a menudo a *hiperplasias del endometrio* y en general a un *hiperestrogenismo* (ciclos monofásicos, tratamientos estrogenicos prolongados, tumores funcionantes del ovario), aunque también se los puede hallar en pacientes con ciclos bifásicos. Es frecuente la asociación de adenomas con miomas y la adenomiosis.

El síntoma más común es la *metrorragia*, generalmente prolongada y resistente a todo tratamiento hormonal; con menos frecuencia se manifiesta por *flujo sanguinolento*. Algunos casos son *asintomáticos* y se descubren al efectuarse una histerografía por otros motivos.

Diagnóstico. Se hace por lo general a consecuencia del *raspado* que se efectúa para tratar la hemorragia. A veces se reconoce macroscópicamente el pólipo entre los fragmentos del endometrio; en otras oportunidades solo el examen histológico lo pone en evidencia. Los fragmentos del adenoma pueden ser confundidos al examen microscópico con los de un endometrio proliferativo o hiperplásico. Son elementos importantes para hacer el diagnóstico diferencial la abundancia y disposición ramificada de las glándulas y, sobre todo, la presencia de gruesos vasos en el estroma, de un calibre mayor que el de los observados habitualmente en el endometrio.

Tratamiento. La extirpación del adenoma se efectúa mediante el *raspado* de la cavidad uterina. La histeroscopia permite no sólo reconocer el tumor, sino además su resección completa guiada visualmente.

SINEQUIAS O ADHERENCIAS INTRAUTERINAS

Es un proceso resultante del enfrentamiento de superficies cruentas endouterinas que tabican u obliteran la cavidad del órgano.

Por su estructura, las adherencias son casi siempre mucosas, laxas, pero en algunas ocasiones se comprueban elementos del corion que les confieren mayor firmeza.

De acuerdo con su localización se las divide en *corporales, istmicas o cervicales*, y según su extensión, en *parciales o totales*.

Etiología. La causa más común es el *raspado del endometrio* efectuado en un aborto, y con menos frecuencia cuando se lo hace para cohibir una hemorragia o con fines biópsicos. Puede observarse también, aunque más raramente, después de una *intervención quirúrgica que abre la cavidad uterina* o de la colocación de *dispositivos intrauterinos*. La introducción de *sustancias causticas* en la cavidad uterina ocasiona su bloqueo completo si la lesión endometrial es profunda. Las infecciones agudas o crónicas las producen excepcionalmente.

Sintomatología. La *hipomenorrea* o la *amenorrea secundaria* son los síntomas más importantes; es significativa cuando se manifiesta en una mujer nor-

mal y fértil, después de un raspado hecho casi siempre con fines abortivos. La amenorrea transcurrió con un buen nivel estrogénico y no responde a la prueba de la progesterona ni a los ciclos artificiales. A los síntomas descritos se asocia la esterilidad o abortos iterativos, estos últimos cuando las sinequias no son muy importantes. La asociación de los citados síntomas y la sinequia intrauterina configura el denominado *síndrome de Asherman*.

Diagnóstico. El estudio radiológico confirma el diagnóstico que los antecedentes y síntomas hacen sospechar. Se observa en la histerografía *faltas de relleno en la cavidad uterina*, de forma, tamaño, número y localización variables, que *no se modifican* aunque se inyecte mayor cantidad de sustancia de contraste, ni en sucesivas radiografías (fig. 20-3). El estudio también puede efectuarse por histeroscopia.

Profilaxis. Cuando se va a practicar un raspado, se dilatará el cuello con bujías de Hegar hasta obtener un diámetro que permita la cómoda introducción de la cureta, obviando así un paso forzado a través del istmo. El raspado debe efectuarse con suavidad y siguiendo un orden determinado, *sin retirar la cureta de la cavidad uterina* para evitar el repetido pasaje de su borde cortante por el istmo uterino y las vecindades. No se debe esperar el clásico "grito uterino" para dar por terminada la maniobra, pues éste indica que se está raspando en profundidad.

Tratamiento. Consiste en el *desbridamiento de las lesiones*. Obtenida una conveniente dilatación del cuello, con una bujía de Hegar u otro instrumento de extremo romo apropiado, se practican movimientos en todos los sentidos tratando de distender la cavidad uterina.

La histeroscopia permite la sección bajo visión directa de firmes adherencias. Excepcionalmente habrá que recurrir a la histerotomía, seguida o no de injerto de endometrio.

Una vez realizada la divulsión se administrarán *estrógenos* en dosis aproximadas a las de proliferación. Aunque la curación se obtiene en la gran mayoría con el desbridamiento, algunos autores aconsejan, para evitar recidivas, la colocación intrauterina de un tubo de material plástico fijado al cuello o de *algún dispositivo intrauterino*. Después del tratamiento la paciente se normaliza y en un alto porcentaje de casos se obtienen nuevos embarazos, pero con una frecuencia de abortos mayor que lo conveniente.

CARCINOMA DE ENDOMETRIO

Es un tumor maligno que se origina en el epitelio de la mucosa que reviste la cavidad del cuerpo del útero por encima del límite superior del istmo uterino; de ahí la denominación de carcinoma del cuerpo, con la cual también se lo conoce.

Durante mucho tiempo estos tumores fueron con-

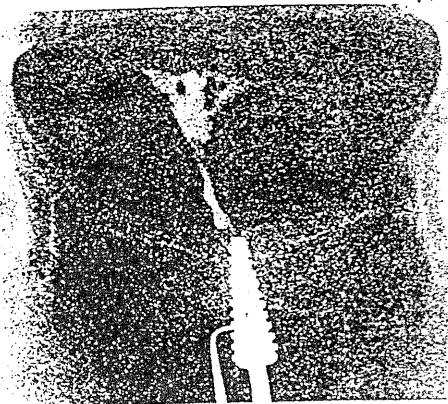


Fig. 20-3. Sinequia uterina.

siderados menos frecuentes y menos agresivos que los del cuello del útero. Este concepto ha hecho que, equivocadamente, merecieran menos atención por los especialistas.

En los últimos decenios se han conocido mejor ciertos hechos epidemiológicos que demostraron lo erróneo de esta premisa y se han renovado los planteos referidos a su diagnóstico precoz, las lesiones que pueden precederlo, las vías de propagación y causas, y las eventuales relaciones epidemiológicas con trastornos endocrinos.

Epidemiología

Durante mucho tiempo se aceptó que las mujeres con carcinoma de endometrio tenían una elevada frecuencia de obesidad, hipertensión arterial y diabetes, y que a menudo eran nuliparas y con menopausia tardía.

Tales conceptos se basaron en estudios que emplearon criterios diferentes para definir cada uno de estos aspectos. Es por ello que encontramos, en la literatura internacional, cifras tan disímiles que no pueden pasar inadvertidas, como por ejemplo la frecuencia de obesidad que varía según diferentes autores entre el 2 y el 80%, de hipertensión, entre el 16 y el 78%, y de diabetes sacarina, entre el 1,6 y el 56%.

De éstos, el que tiene real importancia es la *obesidad*, en especial cuando la distribución adiposa es de tipo androgénica, debido a la conversión, en el tejido adiposo, de adrostenediona a estrona. Es sabido que el estrógeno exógeno, sin oposición de la progesterona, también puede aumentar la incidencia de cáncer de endometrio, pero afortunadamente la mayor parte de estos cánceres relacionados con estrógenos tiene muy buena diferenciación, lo cual se acompaña de escasa invasión miometrial. Por lo

tanto, son de buen pronóstico, con porcentajes de sobrevida de alrededor del 95%.

En función de que muchas mujeres se encuentran bien y tienen un pronóstico excelente, en muchos centros no se le prestó la debida atención a esta enfermedad. Descripciones del tipo de "buen cáncer" pueden sugerir una sensación falsa de seguridad, teniendo en cuenta que varios miles de mujeres mueren cada año por este padecimiento maligno.

Durante los últimos años se ha recopilado mucha información, comprendiéndose mejor los factores epidemiológicos y las lesiones preinvasoras.

Es indudable el claro incremento de la observación del carcinoma del endometrio. En los EE.UU. se calculan cerca de 55.000 nuevos casos por año, cuando sólo se esperan 16.000 casos nuevos de cáncer cervical. Esta inversión del predominio tradicional del cáncer cervical puede deberse al envejecimiento de la población, a la disponibilidad de una mejor nutrición en este grupo, a los progresos en la detección de los precursores del cáncer cervical y quizás a la exposición prolongada a los estrógenos sin contraposición progestacional en los años 1960-1970.

Incidencia según la edad. Las estadísticas internacionales son coincidentes en que la máxima incidencia del carcinoma de endometrio se observa entre los 55 y 65 años y que prácticamente el 85% de las mujeres que tienen esta afección son mayores de 50. Estos datos deben conocerse bien para dirigir a un determinado grupo etario los intentos de detección de sus precursores.

Distribución geográfica. Parece haber una relación geográfica inversa entre la frecuencia del cáncer endometrial y el de cuello uterino. Los países en desarrollo tienen una incidencia elevada de carcinoma cervical y reducida de cáncer endometrial, mientras que en los países industrializados sucede lo contrario.

Esto ha dado paso al concepto del papel que pueden desempeñar ciertas diferencias ambientales, en especial la dieta. Es posible relacionar las frecuencias elevadas con ingestas ricas en grasas, lo cual motivaría la alta incidencia de este tipo de cáncer en EE.UU. y la baja incidencia en Japón; en tal sentido llama la atención que cuando la mujer japonesa emigra a EE.UU., tiene la misma incidencia que la americana.

Algo similar sucede con el cáncer de colon y de mama.

Relaciones hormonales. Las observaciones efectuadas en grupos de alto riesgo, caracterizados por obesidad, infertilidad por falta de ovulación, hemorragia uterina dishormonal o administración prolongada de estrógenos, condujeron hace muchos años a relacionar ciertos cuadros de hiperplasia endometrial con los estrógenos.

Cuando se encontraron cambios tisulares simila-

res en mujeres posmenopáusicas con tumores funcionantes de ovario productores de estrógenos, o en mujeres más jóvenes con ausencia de ovulación a causa del síndrome de ovario poliquístico, los investigadores se persuadieron que la estimulación estrogénica constante, sin efecto neutralizante progestacional, podía conducir a este estado patológico.

Por otra parte, el papel desempeñado por la obesidad, en cuanto al riesgo de hiperplasia adenomatosa o atípica y carcinoma de endometrio, se establece en cuanto a que el índice de producción estrogénica en personas obesas puede ser significativo (mayor conversión por aromatización periférica de la hormona suprarrenal androstenediona a estrona en mujeres posmenopáusicas).

Hay un riesgo tres veces mayor de cáncer de endometrio en posmenopáusicas con un sobrepeso de 11 a 22 kg, y un aumento de 10 veces en aquellas con más de 22 kg de sobrepeso.

Tamoxifeno. El tamoxifeno se utiliza ampliamente en el tratamiento de cáncer de mama. Se postula, como tratamiento adyuvante a esta droga, porque aumenta la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global y reduce el riesgo de desarrollar un carcinoma mamario contralateral. Es también empleado en algunas mujeres con metástasis de cáncer mamario.

En general, se lo considera en muchas circunstancias como droga de elección, puesto que sus beneficios son mayores que los perjuicios que puede generar. De todos modos, uno de los riesgos a considerar es el probable aumento del carcinoma de endometrio en las sometidas a este tratamiento. El riesgo relativo de carcinoma endometrial bajo terapia con tamoxifeno oscila entre el 1,3 y el 7,5, según diferentes autores.

Con respecto a este dato se deben hacer algunas disquisiciones, dado que el riesgo relativo de cáncer de endometrio está aumentando en las mujeres que han desarrollado un cáncer de mama, independientemente de la terapéutica con tamoxifeno; es por ello que se debe ser cauto cuando se analizan los datos disponibles sobre el riesgo relativo de cáncer de endometrio bajo tratamiento con tamoxifeno.

La sobrevida de este cáncer asociado al tamoxifeno es igual a la del carcinoma de endometrio en mujeres que no reciben este tratamiento. Algunos autores afirman que es más indiferenciado, lo que se traduciría en una sobrevida más corta; pero la mayoría de las publicaciones muestran mayor porcentaje de cánceres en estadios iniciales, de bajo índice de diferenciación, con alto índice de curación. También se debe considerar que las mujeres con carcinoma mamario tratadas con tamoxifeno son sometidas, por lo general, a exámenes periódicos que incluyen la ecografía transvaginal y la citología endometrial, lo cual contribuye a que los casos que puedan presentarse sean diagnosticados en forma temprana.

Debido a la incidencia relativamente baja de cáncer de endometrio y a la clara utilidad del tamoxifeno en el carcinoma mamario, es que sigue siendo uno de los medicamentos más utilizados en tal afeción.

Estrogenoterapia. Desde mediados del decenio de 1970 múltiples comunicaciones han señalado a la terapéutica de sustitución con estrógenos, en la mujer posmenopáusica, como una causa posible de cáncer de endometrio. Estos estudios epidemiológicos retrospectivos ilustran que en las usuarias de estrógenos existe un aumento en el riesgo relativo, de acuerdo con el uso concomitante o no de los progestágenos con su efecto neutralizador. Cuando la producción ovarica de estrógeno disminuye en la menopausia, la fuente principal de estrógenos circulantes es la conversión periférica de androstenediona suprarrenal a estrona. Aunque la cantidad de androstenediona generada por la posmenopáusica normal es la mitad de la producida en la premenopausia, el porcentaje de conversión de androstenediona a estrona es mayor en la posmenopausia. Esta conversión se incrementa aún más con la edad, la obesidad, las enfermedades hepáticas, el hipertiroidismo y la insuficiencia cardíaca congestiva compensada.

Por otra parte, en posmenopáusicas con cáncer de endometrio se ha demostrado, en comparación con un grupo de referencia de mujeres climatericas, que aquéllas presentaron una capacidad de PLAE (proteína o globulina ligadora de estrógenos y andrógenos) más baja, con elevación en el porcentaje de estradiol libre en el suero. Asimismo, se ha observado que la capacidad de PLAE en el suero está relacionada inversamente con el exceso de peso corporal.

Como corolario, es importante reafirmar que existe una forma de carcinoma de endometrio que es más común en la paciente perimenopáusica, que se vincula con estímulos estrogénicos, tanto endógenos como exógenos, y que habitualmente es un carcinoma bien diferenciado, asociado a poca infiltración del miometrio y un excelente pronóstico, con índice de curación superior al 95%; a este grupo se lo denomina también tipo I.

Hay cerca de un 40 a 50% de neoplasias endometriales que parecen ser autónomas, sin connotación etiológica hormonal, más frecuente en pacientes jóvenes, y que no son precedidas ni acompañadas de hiperplasias endometriales; habitualmente son más agresivas y constituyen el tipo II.

Patología

Macroscopia. El carcinoma se presenta como un tejido de color blanco grisáceo, blando, muy friable, frecuentemente con zonas de necrosis y hemorragia. Desde el punto de vista macroscópico puede ser clasificado de las siguientes formas:

1. *Según su extensión.* Se divide en circunscrito y difuso:

a) *Circunscrito.* El carcinoma sólo ocupa una zona limitada de la mucosa.

b) *Difuso.* El proceso se extiende y compromete la totalidad del endometrio; esta forma generalmente tiene un origen multicéntrico y se constituye por la confluencia de focos.

2. *Según su forma de crecimiento.* Incluye las siguientes variantes:

a) *Exofítico.* Prolifera de manera particular hacia la cavidad, a veces en forma poliposa. Invade tardeamente el miometrio. Es la forma más frecuente (alrededor del 50% de las observaciones).

b) *Endofítico.* El tumor tiende a crecer infiltrando el miometrio con escasa proyección hacia la cavidad (25% de los casos).

c) *Exoendofítico.* Es una combinación de las formas anteriores (alrededor del 20% de las pacientes).

d) *Superficial.* El carcinoma se extiende planimétricamente sobre la superficie de la cavidad, en un espesor de alrededor de 0,5 cm, pero sin tendencia al crecimiento exofítico ni a la invasión del miometrio (se lo reconoce en el 5% de las pacientes).

Microscopía. En la mayoría de los casos corresponde a un adenocarcinoma, con distintos grados de maduración y diferentes variedades evolutivas; las otras formas son raras o excepcionales. Se reconocen los siguientes tipos histológicos:

1. *Adenocarcinoma endometrioides.* Es la forma más frecuente. Corresponde a una proliferación de células cilíndricas atípicas en distintos grados de maduración. Se lo reconoce en un 90% de los casos.

En las formas más diferenciadas (G1 de la Clasificación Internacional), la proliferación carcinomatosa constituye estructuras tubulares con luces glandulares bien diferenciadas, adosadas entre sí y con interposición de una cantidad de estroma muy escasa o nula.

En ocasiones puede ser difícil el diagnóstico diferencial con las formas activas de una hiperplasia adenomatosa o atípica. Las formas muy maduras presentan a veces glándulas tan perfectas que han llevado a la denominación errónea de "adenoma maligno".

Las formas de un grado intermedio de diferenciación (G2) constituyen cordones sólidos, también adosados entre sí, con escaso estroma interpuesto y con esbozos de luces tubulares.

Las formas menos diferenciadas (G3) corresponden a una proliferación sólida de células cilíndricas, que dan lugar a gruesos cordones o lóbulos sin indicios de luces tubulares.

Los grados histológicos son, por supuesto, también aplicables a las demás formas de carcinoma.

2. *Adenocarcinoma mucosecretante.* Reproduce la estructura del epitelio cilíndrico endocervical y su capacidad de producir moco.

3. *Adenocarcinoma papilar*. Es un carcinoma que reproduce los caracteres histológicos de los citoadenocarcinomas serosos o papilares del ovario y no debe ser confundido con un carcinoma endometrioidé con un patrón de crecimiento papilar, ya que se comporta como un carcinoma de mayor agresividad.

4. *Cáncer de células claras*. Como su nombre lo indica, está constituido por células de citoplasma claro dispuestas en nidos o cordones sólidos formando estructuras tubulares. Esta forma se refiere a un carcinoma de células claras de origen mülleriano y distinto del de origen mesonéfrico, aunque algunos autores vinculan ambas entidades.

5. *Cáncer mesonéfrico o mesonefroide*. Forma estructuras tubulares o papilares, con una disposición laberíntica, revestidas por células piriformes, con caracteres similares a los carcinomas mesonefroides ováricos.

6. *Cáncer neuroendocrino*. Son carcinomas en los cuales, con técnicas especiales (Grimelius, microscopía electrónica), se demuestra la presencia de gránulos neurosecretorios en los citoplasmas celulares.

7. *Cáncer pavimentoso o epidermoide*. El cáncer pavimentoso puro, primitivo del endometrio, es muy raro (menos del 1% de los casos), con los mismos caracteres y grado de diferenciación que los carcinomas pavimentosos de otras localizaciones.

8. *Adenocarcinoma del endometrio con diferenciación pavimentosa*. Se trata de adenocarcinomas, habitualmente de tipo endometrioidé y con distintos grados de diferenciación, en los que aparecen focos de estructura pavimentosa. Se ha discutido mucho la nomenclatura de estas lesiones (cáncer complejo, adenoacantoma, cáncer adenoescamoso), del mismo modo que la significación pronóstica del componente pavimentoso. También se ha hecho distinción entre adenocarcinomas con focos pavimentosos sin caracteres histológicos atípicos, que tienen

mejor pronóstico, y carcinomas en los que ambos componentes, pavimentoso y glandular, tienen caracteres atípicos, de peor pronóstico. En realidad, los focos pavimentosos con caracteres atípicos se asocian habitualmente a adenocarcinomas poco diferenciados (G2 y G3), por lo cual es difícil delimitar si el pronóstico depende de la presencia del componente pavimentoso o del grado de diferenciación.

Precursores y formas iniciales del cáncer de endometrio. Como posibles fases previas de los carcinomas de endometrio, en aquellos casos vinculados epidemiológicamente con la estrogenodependencia, se discuten una serie de entidades histopatológicas denominadas hiperplasia adenomatosa, hiperplasia atípica y el controvertido carcinoma *in situ* de endometrio.

En distintas recopilaciones de la bibliografía internacional sobre la vinculación entre estas alteraciones y el cáncer endometrial, se encontró que la hiperplasia glanduloquistica permite dar cuenta del desarrollo de un cáncer de endometrio sólo en un 0,5% de los casos, siendo esta tasa, en cambio, de alrededor del 25% para la denominada hiperplasia atípica.

En ocasiones se ha sustentado que la hiperplasia glanduloquistica (hormonodependiente) puede pasar a una forma de hiperplasia adenomatosa de crecimiento autónomo, y por consiguiente es posible que pase asimismo en forma indirecta al cáncer de endometrio. Se contrapone a esta hipótesis el hecho de que raras veces aparecen simultáneamente.

Entre las hiperplasias de endometrio hay un grupo que, dentro del cuadro histológico genérico de endometrio hiperplásico, presenta focos de intensa actividad proliferativa glandular, con adosamiento de los tubos entre sí y cuyo epitelio muestra proyecciones papilares hacia la luz, las cuales se unen formando pequeñas luces secundarias. Este cuadro fue denominado por Guberg y Kaplan, en 1963, como hiperplasia adenomatosa. Estos autores diferenciaron esta enti-

Tabla 20-1. Clasificación de las hiperplasias de endometrio.

Nomenclatura	Histología	Transformación maligna
Hiperplasia simple	Glándulas irregulares, células creciendo individualmente, grado reducido de formación de yemas o evaginaciones.	Del 1 al 3% en 15 años.
Hiperplasia compleja	Glándulas situadas unas contra otras, formación de yemas, prolongaciones papilares, puentes, estratificación menor, crecimiento individual de células.	Del 3 al 4% en 13 años.
Hiperplasia atípica	Atipia citológica con núcleos agrandados, nucleólos aumentados de tamaño, hiperchromatismo, estratificación, dispolaridad.	Del 23% en 11 años.

dad en tres formas: ligeras, moderadas y graves, acorde con la complejidad y aglomeración glandular.

Estos tres subtipos coinciden en esencia con los tres grados de hiperplasia atípica de Campbell y Barrter (1961). En los grados de gravedad superiores, las glándulas se acercan más por pérdida del estroma y su ramificación aumenta; la proliferación, la atipia y la polimorfia del epitelio pueden adquirir proporciones considerables. En los casos más manifiestos es muy difícil, e incluso imposible, decidir en el material del legrado si existe ya un adenocarcinoma.

Hertig y su equipo de trabajo creyeron encontrar una diferencia entre las formas más similares a un carcinoma dentro de las hiperplasias adenomatosas, a modo de adenocarcinoma *in situ*. Se referían específicamente a casos de glándulas con un epitelio de citoplasma acidófilo y núcleos hipercromáticos: los llamados epitelios eosinófilos atípicos. Pero el concepto utilizado en oncología con el carcinoma *in situ* del cuello uterino sólo difícilmente pudo aplicarse a los carcinomas del endometrio. Debido a esta razón fue rechazado por algunos autores, por cuanto no existe una definición satisfactoria de valor general y su nomenclatura queda librada a la interpretación subjetiva del investigador correspondiente. Su hallazgo, en síntesis, puede asociarse a un cuadro de hiperplasia adenomatosa, y la conducta será la misma que en esta última entidad.

En la última década se trató de adoptar una clasificación de las hiperplasias del endometrio que simplifique estos conceptos y que reduzca al mínimo la posibilidad de variaciones subjetivas inherentes al investigador, que es la que se detalla en la tabla 20-1.

La conducta en pacientes que presentan estos cuadros está condicionada a la edad y al resto del cuadro clínico. Para las *hiperplasias simples*, dado su bajo riesgo de transformación carcinomatosa, se acepta el control periódico, con eventuales estudios ecográficos por vía transvaginal y citología por cepillado y/o aspirado de la cavidad uterina en pacientes perimenopáusicas y posmenopáusicas.

En las hiperplasias complejas y atípicas, en las raras ocasiones en que se presentan en pacientes jóvenes, con deseos de paridad, la conducta debe ser el empleo de progestinicos y un control estricto, con el consiguiente raspado completo y estudio histológico al cabo de un tiempo. En pacientes climatéricas, o bien en mujeres jóvenes sin deseos de descendencia o con alguna otra patología uterina concomitante, que no llegue por sí sola a justificar la indicación de hysterectomía (por ejemplo, un pequeño n úcleo de mioma), el hallazgo de esta hiperplasia determina la intervención quirúrgica (hysterectomy).

Propagación del carcinoma endometrial

La diseminación neoplásica se puede realizar:

1. *Por extensión tumoral.* Puede darse en superficie o en profundidad:

a) *En superficie.* Invasión planimétrica por caracterización progresiva de la mucosa o por destrucción de ésta y su sustitución por la neoplasia. En algunos casos se produce de esta manera la invasión de la trompa.

b) *En profundidad.* Por penetración en el miometrio, ya sea en forma de brotes, cordones o ramificaciones glandulares, o bien siguiendo los trayectos que proporcionan los vasos linfáticos o sanguíneos o los procesos endometrioscópicos. Progresando en profundidad, el carcinoma puede atravesar el miometrio, aflojar en el peritoneo y propagarse a órganos situados en la vecindad.

2. *Por vía linfática.* La dispersión carcinomatosa sigue las vías de avenamiento de la linfa proveniente del útero. Recorremos que son tres los colectores principales:

a) El *pedículo linfático superior* vierte la linfa proveniente de la parte superior del cuerpo uterino en los ganglios lumboaórticos.

b) El *pedículo linfático inferior* trasporta la linfa de la parte inferior del cuerpo, istmo y cérvix hacia los ganglios situados a lo largo de los vasos pélvianos (iliacos externos, internos o hipogástricos, iliacos primitivos, etcétera).

c) El *pedículo del ligamento redondo* drena la linfa de los ángulos y el fondo uterino en los ganglios inguinales.

Las vías linfáticas de los distintos sectores del útero (fundus, cuerpo restante, cuello) no se anastomosan entre sí en su evolución periférica. A pesar de ello, sin embargo, las células tumorales de carcinomas avanzados del cuerpo del útero llegan ocasionalmente a territorios de drenaje linfático que no les corresponden. Para ello utilizan también (por vía retrógrada) vías linfáticas longitudinales en los bordes del útero, que unen entre sí las redes vasculares linfáticas capilares.

La propagación linfática en el carcinoma de endometrio es relativamente lenta con respecto a otros carcinomas de la esfera genital, es decir, menos linfófilo.

3. *Por vía sanguínea.* La propagación por los vasos sanguíneos es poco frecuente y por lo general ocurre en los estadios evolutivos muy avanzados. Las metástasis hematogénas a distancia de los carcinomas del endometrio siguen casi siempre un camino a través de la vena cava inferior hasta el pulmón, y raras veces lo hacen a través de los vasos hemorroidales y de la circulación portal hasta el hígado. Las excepcionales metástasis cerebrales sin hallazgo pulmonar se explican por la fuga de células tumorales a través de la vena ácigos y de las venas vertebrales. Las metástasis vaginales son relativamente frecuentes (7.5% aproximadamente); por lo general se ubican en la pared vaginal anterior; se discute si el origen es hematogénico o bien linfogénico retrógrado.

4. *Por implantación.* El desprendimiento de partículas tumorales y su ulterior desarrollo en otros sectores del aparato genital o fuera de él constituye un tipo particular de metástasis. Dentro de esta modalidad se encuentra el llamado "cáncer en beso", rara eventualidad producida por el desarrollo carcinomatoso en la cara opuesta al asiento primitivo del tumor y en contacto con éste.

Los carcinomas del cuerpo del útero a veces pasan, en el transcurso de su propagación canalicular, a la mucosa tubárica o cervical (con una frecuencia aproximada del 10% en cada caso).

Clinica

Síntomatología. Es común a la de otras ginecopatías. De acuerdo con su importancia debemos considerar:

1. *Metrorragia.* Constituye la manifestación clínica más importante y la que habitualmente conduce al diagnóstico, puesto que ocurre en el 95% de las pacientes. Es más significativa cuando aparece en la posmenopausia. Al comienzo suelen ser poco intensas e intermitentes, para hacerse luego progresivamente más abundantes y prolongadas. Sin embargo, en algunas ocasiones la escasa pérdida sanguínea se mantiene así durante meses, y en otras, más raras por cierto, llega a ser muy abundante, se acompaña de coágulos, y es capaz de provocar anemia.

Antes de la menopausia el cuadro es más confuso y la hemorragia producida por el tumor se suma a la menstrual, pero luego las pérdidas sanguíneas por su irregularidad se intercalan en el cuadro catamenial y pueden simular una polimenorrea.

A pesar de la variabilidad de este síntoma, que depende de las características del blastoma, lo hacen sospechoso de malignidad: a) su espontaneidad; b) la poca influencia del reposo corporal; c) la escasa respuesta a los hemostáticos y ocitóticos de uso corriente.

A los 50 años, las metrorragias de la posmenopausia son producidas por carcinoma de endometrio en el 10 al 15% de los casos, mientras que a los 60 años la frecuencia llega al 40% y es mayor del 70% a partir de los 80 años. De cualquier manera, en toda metrorragia de la posmenopausia se debe descartar la presencia de un carcinoma del endometrio.

2. *Flujo.* Puede ser acuoso o mucoso (semejante a la clara de huevo), según la estructura tumoral, pero a menudo se mezcla con pequeñas pérdidas sanguíneas y toma el aspecto de agua de lavado de carne (serohemático) o de flujo mucohemorrágico. Una característica importante de este síntoma es su persistencia a pesar de los tratamientos, lo que ocasiona lesiones irritativas de la vulva y vecindades, con frecuencia pruriginosas.

A medida que avanza el proceso, a los fenómenos degenerativos del tumor se agrega la infección,

y el flujo se transforma en purulento, fétido y sanguíneo.

Si el escurrimiento de la secreción corporal infec-tada es dificultado por la estenosis atrófica del conducto cervical, como ocurre en las ancianas, o por la propagación tumoral o por un mioma, su acumulación originará una *piometra*, que puede alcanzar gran volumen. Cuando la obstrucción no es completa, el flujo suele aparecer en forma de descargas intermitentes.

3. *Dolor.* Se manifiesta generalmente en las últimas etapas de la evolución de la enfermedad; es ocasionado por la propagación de la neoplasia a visceras vecinas (dolores intensos lancinantes) o por las contracciones uterinas energicas causadas por la presencia tumoral que actúa como cuerpo extraño; en estas circunstancias el dolor es de tipo cólico, expulsivo (dolores de Simpson). No siempre el dolor es originado por el tumor, sino por procesos agregados (sepsis, miomas, etc.); a veces un buen drenaje de la cavidad uterina basta para aliviarlo.

Excepto por lo dicho, los dolores no tienen características que los particularicen. Pueden ser continuos o periódicos, intensos o leves, generalmente tardios, aunque en algunas ocasiones se presentan al comienzo de la enfermedad.

4. *Otros síntomas.* En el curso de la afección pueden aparecer síntomas que traducen el deterioro del estado general: anemia, febrícula, edema vulvar y de los miembros inferiores, insomnio, caquexia y las complicaciones condicionadas por la invasión de los órganos próximos.

Coincidencia del carcinoma del endometrio con otros procesos patológicos

La coexistencia del cáncer de endometrio con otras afecciones del aparato genital o ajenas a él es de observación frecuente; este hecho no implica considerarlas necesariamente como precursoras del carcinoma o que favorezcan su desarrollo. Las asociaciones más comunes, según importantes estadísticas, son las que siguen:

A. *Patología ginecológica asociada.* 1) *Hiperplasia del endometrio.* Como se comentó más arriba, ha sido muy discutida la influencia de los estrógenos en la génesis del cáncer endometrial y por ende de los procesos hiperplásicos del endometrio, expresión de su acción prolongada, persistente. Hoy no se asigna a la hiperplasia simple o a la glanduloquistica el papel de lesión precancerosa o procancerosa; en cambio, es de temer la *hiperplasia atípica*. En las numerosas series de enfermas estudiadas la coincidencia del cáncer con la hiperplasia es muy dispar, y oscila entre el 8 y casi el 50% de los casos.

2) *Mioma.* La asociación del carcinoma corporal con el mioma se observa en las estadísticas en el 25 al 40% de los casos o más aún. Para algunos autores es una simple coincidencia, dada la frecuencia del

mioma en la patología ginecológica; para otros, ambos procesos tendrían una causa común, la hiperestrogenemia relativa.

3) *Pólips*. Si bien en algunos casos el cáncer se ha originado en un pólipos, lo habitual es que su presencia sea circunstancial e intrascendente. Los pólipos endocervicales y endometriales acompañan al cáncer de endometrio con una frecuencia del 10 al 15%.

4) *Endometrosis*. En aproximadamente el 10% de los casos, el cáncer endometrial coincide con la endometriosis uterina intensa.

5) El antecedente de *tratamiento actinoterápico* por lesiones genitales benignas, efectuado años antes de la aparición del cáncer, ha sido referido en diversas oportunidades.

B. Patología general asociada. Los procesos que con más frecuencia coexisten con el carcinoma endometrial son:

1) *Obesidad*. Si bien es común que en el clímenario la mujer experimente un aumento del peso corporal, la obesidad se halla asociada con el carcinoma corporal en un alto porcentaje de casos, que según la mayoría de los autores oscila entre el 40 y 60% de las pacientes estudiadas.

Ultimamente se le da importancia no sólo al sobrepeso corporal, sino además a la forma de distribución adiposa, siendo la de tipo androide la que más se relaciona con el carcinoma de endometrio. La aromatización esteroidea en el tejido graso parece ser la génesis de esta asociación.

2) *Diabetes*. Es una asociación frecuente. Los estudios efectuados con la prueba de tolerancia a la glucosa demuestran una alta incidencia de estados prediabéticos, aproximadamente del 50%.

3) *Hipertensión arterial*. En la posmenopausia se comprueba a menudo la hipertensión arterial; por lo tanto, su coincidencia con el carcinoma de endometrio no debe extrañar.

Diagnóstico

El carcinoma de endometrio es un tumor que por desarrollarse en la cavidad uterina se oculta al examen visual y su sintomatología no tiene nada de característico, puesto que es común a la de otros procesos inflamatorios, tumorales o disfuncionales del útero. El diagnóstico de carcinoma de endometrio *no se hace siempre con la rapidez que sería deseable*, y de ello son responsables: 1º, *la paciente*, que por un estado anímico especial, ya sea indiferencia o temor, posterga la consulta; 2º, *el médico*, porque: a) no hace examen genital o no efectúa inmediatamente la exploración de la cavidad uterina; b) interpreta equivocadamente los síntomas atribuyéndolos, por ejemplo, a miomas, metrorragias del clímano de origen no tumoral, etcétera.

El examen genital de rutina *no es un procedimiento*

aptó para un diagnóstico de certeza de la enfermedad. En efecto, las modificaciones de forma y tamaño del útero, así como de su consistencia, sólo son evidenciables cuando el carcinoma se halla en los períodos avanzados de su evolución; por otra parte, se debe tener presente que en muchas ocasiones al aumento o deformidad del útero no se debe al carcinoma sino a *lesiones coincidentes*, habitualmente el mioma. Por lo general la movilización del útero no se halla dificultada y es indolora. El tacto rectal nos puede proporcionar información sobre el estado de los parametros, particularmente en los casos en que el carcinoma de endometrio se propagó al cérvix. El examen con el espéculo muestra *al cuello sano* o con las lesiones que pudiera tener, ajenas al carcinoma, salvo que éste lo haya invadido. Debemos agregar que la frecuente obesidad que padecen estas pacientes, sumada a la atrofia genital por la involución posmenopáusica de algunas de ellas, hacen que tales exámenes sean poco ilustrativos.

Sin duda, en la mujer menopáusica es más fácil sospechar su presencia cuando las pérdidas sanguíneas aparecen después de una amenorrea más o menos prolongada, pero decimos solamente sospechar, puesto que en esta época de la vida las hemorragias genitales se deben, según las estadísticas, a procesos benignos en más del 40-60% de los casos. De ahí que para obtener un diagnóstico de certeza *se debe recurrir a los métodos complementarios o auxiliares de examen ginecológico*.

A. *Histerometría*. Este procedimiento proporciona algunos datos de relativo valor; con referencia al carcinoma nos dirá sobre la irregularidad de la cavidad uterina (que también puede ser producida por miomas submucosos, adenomas de la basal, etc.), la consistencia blandura de la mucosa (tanto en el carcinoma como en la hiperplasia endometrial) y su friabilidad; puesto que el contacto con el histerómetro determina una pequeña metrorragia, conocida con el nombre de *signo de Clark (de Violet)*, para los autores franceses), que tampoco es privativa del cáncer. Más importante como orientación es comprobar con esta maniobra la *integridad del endocervix*.

B. *Citodiagnóstico*. No ofrece en estos casos el grado de exactitud que se logra cuando es aplicado al diagnóstico del carcinoma cervical. Diversos factores intervienen para que el margen de error sea importante lo cual es atribuible a:

1. La descamación endometrial escasa. Cuanto mayor es la madurez o diferenciación del carcinoma de endometrio menor es la cantidad de células exfoliadas.

2. Las características de las células cilíndricas endometriales hacen difícil su distinción de las carcinomatosas; esto expone a errores de diagnóstico, a falsos positivos (células consideradas como malignas sin serlo) o a falsos negativos (por ausencia de células malignas o en malas condiciones para su es-

tudio dada su extrema fragilidad; en estos casos el error es con frecuencia atribuible a la mala técnica de recolección o a la mala interpretación).

3. Las células exfoliadas deben recorrer un largo trayecto hasta llegar a la vagina, lo que agregado a la posible existencia de una mayor o menor estenosis cervical, producida por la senilidad o consecutiva a procesos inflamatorios, etc., hace que los elementos celulares lleguen muy deteriorados (autolisis, lisis por acción bacteriana, etcétera).

Por los motivos expuestos tiene importancia la técnica empleada para obtener el material de estudio, ya sea en cuanto al lugar de la toma como al procedimiento utilizado.

Recolección del material. Numerosos estudios han demostrado que cuando la toma se hace en la vagina los resultados son inferiores a los que se obtienen cuando el material es extraído de la misma cavidad endometrial.

Para esto último hay varias técnicas:

1) *Aspiración.* Por medio de cánulas (Cary) o sondas apropiadas.

2) *Abrasiva.* Concebida para obtener células en mayor cantidad y en mejores condiciones para su estudio. Ayre ideó un pincel que, introducido en la cavidad uterina, mediante su rotación obtiene células frescas. Boschman, siguiendo el mismo principio, propuso un cepillo cilíndrico. Lavados tales instrumentos en suero fisiológico, se somete este último a centrifugación y se estudia el material obtenido.

3) *Lavado de la cavidad uterina.* Se hace por medio de una sonda fina de doble corriente; se lava la cavidad con 20-40 ml de suero fisiológico que se recoge y centrifuga, obteniéndose así material para su estudio. Este procedimiento es el que dio mejores resultados, pero no tiene la simplicidad de la toma vaginal y debe ser realizado por especialistas.

Si se hace una toma vaginal, en ausencia de células neoplásicas se puede sospechar la existencia de un carcinoma corporal, cuando en el material se observan: 1) abundantes células endometriales en la mujer posmenopáusica o después del 10º día del ciclo en la premenopáusica; 2) histiocitos y hematies.

Con respecto al criterio de *malignidad* para las células cilíndricas endometriales es el general en cuanto a anisocariosis y macronucleosis, anomalías en la distribución cromatínica y en la membrana nuclear, así como desproporción nucleocitoplasmática; puede haber vacuolización citoplasmática. Las células se presentan aisladas o en colgajos, a veces formando pequeñas papillas o esbozos tubulares, de acuerdo con el grado de diferenciación. Además de estos elementos, en el extendido se observa un fondo de detritos celulares, leucocitos, eritrocitos (conservados o en lisis) y abundantes histiocitos.

El estudio citológico de la cavidad endometrial con distintos métodos: Endo-PAP, técnicas de lavado, etc., tiene en general una sensibilidad del 97,5%, con un

índice de falsos negativos de alrededor del 8,5% y, globalmente, un 10% de casos de imposibilidad de realizarlo.

C. *Histerografía.* Si bien puede proporcionar datos importantes, éstos no son definitivos para el diagnóstico. Nos mostrará imágenes lacunares por falta de relleno, contornos irregulares o desflecados de la pared uterina, y la localización del tumor (guía importante para ulterior biopsia); pero aspectos muy parecidos pueden ofrecer los miomas intracavitarios, particularmente los esfocelados, los adenomas de la basal, ciertas hiperplasias endometriales, etcétera.

Teniendo en cuenta los peligros de infección y de diseminación neoplásica, sumados a la falta de precisión diagnóstica, este procedimiento en la actualidad, sólo tiene un valor histórico.

D. *Histeroscopia.* En los últimos años se ha convertido en un método de pesquisa útil del carcinoma de endometrio. La exploración con el histeroscopio puede realizarse en forma ambulatoria sin anestesia general; esto facilita su utilización en pacientes asintomáticas que reúnan condiciones clínicas de riesgo, especialmente en aquellas que tienen antecedentes de hiperplasias endometriales, de terapias hormonales de reemplazo en la posmenopausia (exclusivamente con estrógenos) y de tratamientos prolongados con tamoxifeno. Los antecedentes familiares de cáncer de endometrio, de colon y la obesidad son otros de los factores a tener en cuenta.

También es útil en mujeres posmenopáusicas que no recibieron tratamiento hormonal de reemplazo y presentan un engrosamiento endometrial (determinado ecográficamente) de más de 4 mm, con la ventaja que permite introducir una pinza para biopsia y tomar muestras selectivamente para el estudio histopatológico.

Tiene menos valor diagnóstico en las metrorragias de cierta magnitud, donde sólo se puede recurrir al raspado biópsico fraccionado.

E. *Ecografía.* La medición del espesor endometrial con técnicas ecográficas demostró su utilidad para discriminar entre lo normal y lo patológico; es el método transvaginal de elección para este fin, pero no permite establecerse diagnóstico de malignidad. Mediciones endometriales de 4 mm o menos descartan la presencia de un carcinoma en la mujer posmenopáusica.

F. *Estudio histopatológico* del material extraído por raspado. Como la hemorragia proviene del interior del útero, la lesión puede estar situada tanto en el conducto cervical como en la cavidad corporal; por lo tanto, el raspado *debe ser fraccionado*, es decir que el material se debe obtener *separadamente* del cuello y del cuerpo, en ese orden, y depositarse en distintos frascos debidamente rotulados.

Las formaciones poliposas que a veces escapan a la acción de la cucharilla se extirpan por medio de pinzas apropiadas.

En el estudio de la metrorragia de la posmenopausia el raspado fraccionado es un método de alta sensi-

bilidad, pero con falsos negativos que oscilan entre el 2 y el 6%.

Contraindicaciones del raspado. Los procesos inflamatorios que asientan en el aparato genital y en el peritoneo pélvano contraindican el raspado. En estos casos se procederá a su tratamiento con antibióticos y coadyuvantes; si existiese una piometra, se efectuará previamente su avenamiento. El raspado se practicará después de un tiempo prudente.

Complicaciones. Las maniobras intrauterinas, aun efectuadas con el debido cuidado, no siempre son inocuas; de ahí que, por razones obvias, en caso de carcinoma de endometrio se extremarán las precauciones. Las complicaciones más importantes son:

1) *Perforación uterina*, ya porque el proceso neoplásico ha invadido profundamente el miometrio facilitando el accidente, o bien porque se ha efectuado el raspado con técnica defectuosa.

2) *Infecciones sépticas* si la neoplasia estaba infectada.

3) *Diseminación de células cancerosas* por la corriente sanguínea.

Extensión clínica de la enfermedad. Una vez confirmada la existencia de un carcinoma del endometrio, debe determinarse la extensión clínica de la enfermedad, que si bien no tiene la exactitud de la estadificación quirúrgica sirve para el planteo terapéutico.

Los métodos complementarios empleados son:

Radiografía simple de tórax. Es de utilidad para descartar metástasis pulmonares, que constituyen una de las localizaciones más frecuentes de diseminación a distancia.

Histeroscopia. Es el método que posee mayor sensibilidad y especificidad para comprobar la existencia de la extensión endocervical, dado que la visualización directa del tumor permite delimitar su extensión y efectuar tomas dirigidas para estudio biopsí-

Clasificación FIGO

ESTADIO I: IA (G1-2-3): tumor limitado al endometrio.

IB (G1-2-3): invasión menor de la mitad de miometrio.

IC (G1-2-3): invasión mayor de la mitad de miometrio.

ESTADIO II: IIA (G1-2-3): solamente compromiso de las glándulas endocervicales.

IIB (G1-2-3): invasión del estroma cervical.

ESTADIO III: IIIA (G1-2-3): metástasis vaginal.

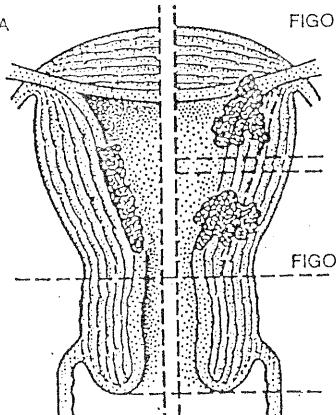
IIIB (G1-2-3): tumor que invade serosa y/o anexos y/o citología peritoneal positiva.

IIIC (G1-2-3): metástasis pélvicas y/o ganglios linfáticos para aórticos.

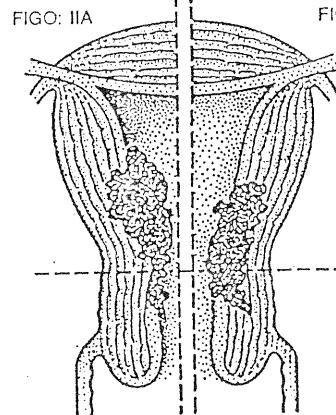
ESTADIO IV: IVA (G1-2-3): invasión tumoral de vejiga y/o mucosa intestinal.

IVB (G1-2-3): metástasis a distancia, incluyendo intraabdominal y/o ganglios inguinales.

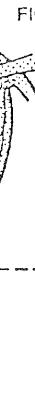
FIGO: IA



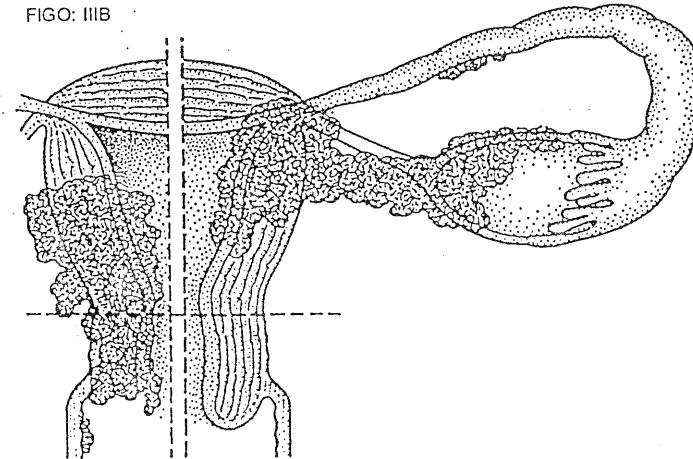
FIGO: IB



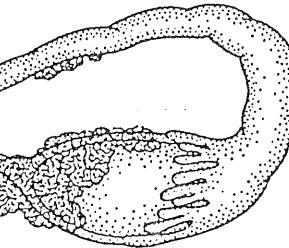
FIGO: II A



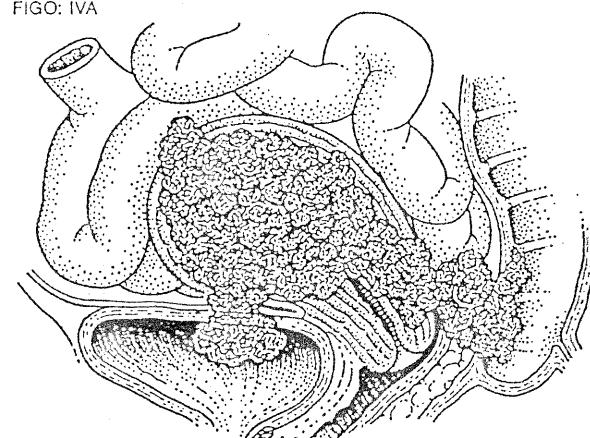
FIGO: IIIB



FIGO: IIIA

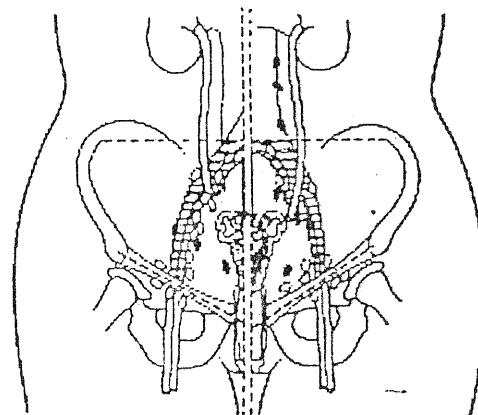


FIGO: IVA



B

FIGO: IIIC



FIGO: IIIC

C

co. El raspado biópsico fraccionado es menos confiable para este fin.

Colposcopia. Puede determinar propagación a exocervix y/o vagina.

Cistoscopia y rectoscopia. Tienen la finalidad de comprobar el compromiso por contigüidad del cáncer de endometrio a vejiga y/o recto. Algunos lo consideran realizable en forma selectiva cuando existe una gruesa extensión cervical o bien un examen físico con síntomas que hagan sospechar la posible invasión a estos órganos.

Tomografía axial computada. Es un método muy empleado en la práctica médica, pero debemos recalcar que para estadiificar al carcinoma de endometrio es de baja sensibilidad y especificidad. Su utilización debe ser selectiva.

Linfografía. Sea esta convencional (método radiológico basado en la inyección de cadenas linfáticas con contraste radioopaco) o radioisotópica (basada en la absorción de un radioisótopo por los ganglios y evidenciada por un contador de centelleo) no posee la suficiente sensibilidad y especificidad como para utilizarla rutinariamente.

En los estadios avanzados el rastreo óseo con cámara gamma, al igual que la ecografía o el centellograma hepático, pueden ser de utilidad para estudiar la extensión de la enfermedad.

A pesar de todos los adelantos tecnológicos en métodos complementarios de diagnóstico, la estadiificación quirúrgica sigue siendo la más completa, y debe efectuarse simultáneamente con el acto operatorio terapéutico.

Clasificación anatomoclínica

El carcinoma de endometrio se desarrolla en una cavidad que lo oculta a la inspección y dificulta la conveniente exploración; esta circunstancia es un impedimento para el logro de una adecuada clasificación anatomoclínica, cuya importancia es grande no sólo para la indicación terapéutica apropiada, sino también para el pronóstico y la valoración de los resultados con los diversos tratamientos.

El comité del cáncer de la FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia) propuso en 1988 numerosos cambios en la estadiificación de los cánceres ginecológicos, con casi una completa revisión en lo que respecta al carcinoma de endometrio, incluyendo la estadiificación quirúrgica, la cual fue aprobada en la reunión de FIGO en Montreal, en 1994.

Grado de diferenciación histopatológica. Los casos de carcinoma del cuerpo del útero pueden ser clasificados de acuerdo con el grado de diferenciación, como sigue:

G1: 5% o menos de patrón de crecimiento sólido, no escamoso o no morular.

G2: 6-50% de patrón de crecimiento sólido, no escamoso o no morular.

G3: más del 50% de patrón de crecimiento sólido, no escamoso o no morular.

Factores pronósticos

Si bien el estadio de la enfermedad es la más significativa de las variables pronósticas, existen otros factores que pueden ser identificados.

Estadio. La sobrevida a 5 años según el estadio es la siguiente: E1, 88%; EII, 75%; EIII, 50%; EIV, 20%.

Edad. La edad avanzada es un factor de mal pronóstico. La sobrevida global a 5 años antes de los 50 años de edad es del 90%, y cae al 59% en las mujeres mayores de 70 años. La edad avanzada está asociada con extensión extrauterina, invasión miometrial profunda, tumores más indiferenciados y subtipos histológicos desfavorables.

Tipo histológico. El 10% de los pacientes presentan un tipo histológico de mal pronóstico, como tumores de células claras, papilíferos serosos y adenocantocarcinomas. El 60% de estas variedades tienen extensión de la enfermedad más allá del útero en el momento del diagnóstico.

Grado histológico. Las recurrencias están relacionadas con el grado histológico en forma directa, y son del 8% en los G1, del 12% en los G2 y del 38% en los G3; estos últimos tienen 5 veces más posibilidad de desarrollar recurrencias. La tasa de sobrevida libre de enfermedad es más del doble en los G1-G2 que en los G3. El mayor grado histológico está relacionado con mayor invasión miometrial, metástasis ganglionares, extensión extrauterina y metástasis a distancia.

Invasión miometrial. A mayor invasión miometrial, mayor es la posibilidad de metástasis ganglionares, por lo que la sobrevida decrece en relación con la profundidad de invasión. La sobrevida a 5 años en casos sin invasión miometrial se calcula en 80 a 90% y cae al 50% en los casos de invasión profunda.

Citología peritoneal. El verdadero significado de la citología peritoneal sigue siendo hoy motivo de discusión. Muchos trabajos relacionan la citología positiva con aumento de recurrencia y disminución de sobrevida, pero otros no encuentran dicha asociación. Al parecer, no se trata de un factor pronóstico independiente, sino que generalmente está asociado a otros factores de mal pronóstico; sin embargo, en la clasificación anatomoclínica de la FIGO tiene una importancia trascendental, ya que su presencia determina un estadio III.

Metástasis linfáticas. Globalmente, los casos con metástasis ganglionares tienen un 40 a 60% de probabilidades de recurrencias, que varían según su número y localización, mientras que cuando no hay compromiso ganglionar el índice de recurrencia es del 8%.

Receptores hormonales. Los receptores de estrógenos y progesterona se correlacionan con mayor di-

diferenciación tumoral, menor invasión miometrial y baja incidencia de metástasis ganglionares.

La presencia de receptores estrogénicos positivos con receptores de progesterona negativos parecería no ser un factor de buen pronóstico; para ello es necesario que el receptor de progesterona sea positivo independientemente del receptor de estrógenos.

Marcadores biológicos. El aneuploidismo y aumento de la fase S se asocia con mal pronóstico. La sobreexpresión del Her 2- Neu se observa en el 27% de los casos con metástasis y sólo en el 4% de los limitados al útero. La elevación del CA 125 es predictor de mayor estadio que el determinado clínicamente.

Tratamiento

El tratamiento de elección es el quirúrgico, que se asocia al tratamiento radiante según los hallazgos operatorios. La terapia radiante exclusiva es aplicable en los casos en que es imposible efectuar una correcta operación, por malas condiciones generales de la paciente o por extensión de la enfermedad más allá de lo tratable quirúrgicamente. El tratamiento hormonal adyuvante no ha logrado demostrar un aumento de la sobrevida; sin embargo, esta modalidad terapéutica tiene algunas indicaciones específicas, que luego analizaremos al igual que la quimioterapia.

Tácticas por estadios

Como ya dijimos, la estadificación y la terapéutica quirúrgica se realizan simultáneamente.

Estadio I. Efectuada la laparotomía, al abrir el peritoneo se debe evitar su contaminación con sangre y de esta manera efectuar un correcto lavado peritoneal (con solución fisiológica) de la pelvis para estudio citológico; algunos autores extienden el lavado a parietocólicos y cúpula diafragmática derecha, mientras que otros consideran que en el carcinoma de endometrio sólo es útil el estudio citológico pelviano. La citología peritoneal positiva nos ubica en un estadio posquirúrgico III.

Se debe realizar una cuidadosa inspección y palpación de toda la pelvis, el abdomen y las zonas ganglionares pélvicas y lumboabdominales; si esto fue negativo se efectúa una anexohisterectomía total con mango vaginal de 2 cm (AHT + MV). Realizada la extirpación de los órganos enunciados, se debe proceder al estudio macroscópico (para lo que el cirujano debe estar entrenado). Se efectúa la apertura del útero por su cara anterior en forma longitudinal y mediana, prolongándose a las zonas cornales. Ambos ovarios se seccionan en forma longitudinal y mediana. De esta manera se compro-

bará el grado de invasión miometrial y las posibles extensiones cervical y/u ovárica no diagnosticadas con anterioridad.

El grado de diferenciación tumoral, junto con la extensión local de la enfermedad, permite decidir sobre la conveniencia o no de realizar una linfadenectomía, pélvica y lumboabdominal, con fines de estadificación. Está indicada, salvo en los G1, que no infiltran más de la mitad del espesor del miometrio, puesto que en estas circunstancias la posibilidad de metástasis ganglionares es excepcional, no justificándose por tal motivo la morbilidad que representa una linfadenectomía.

Generalmente existe una correlación entre G1 y la invasión miometrial, la cual suele ser escasa. Si durante la exploración palpatoria de la cadena ganglionar se comprueba una grosera adenomegalia, se efectuará su estudio histopatológico selectivo por congelación, ya que su positividad invalida la linfadenectomía, si ésta se realizara sólo con fines de estadificación. Se complementa con radioterapia externa (teleterapia) en pelvis total, con una dosis de 50 Gy (5000 rad) cuando: 1) Existen ganglios positivos; 2) la exérésis quirúrgica fue insuficiente; 3) la citología del lavado peritoneal fue positiva y 4) en los casos G2-G3 y/o invasión mayor de la mitad del espesor miometrial cuando no se efectuó linfadenectomía de estadificación (en estos casos la posibilidad de compromiso ganglionar es lo suficientemente alta como para justificar los efectos secundarios del tratamiento radiante).

La braquiterapia (radioterapia interna o intracavaria) está indicada cuando no se pudo efectuar un correcto mango vaginal o si éste fue insuficiente.

El tratamiento radiante de la cadena lumboabdominal es tema de controversia ya que tiene importantes efectos colaterales y no está demostrado que aumente la sobrevida.

Conceptualmente podemos decir que el tratamiento radiante complementario, así planteado, tiene por finalidad aumentar el tiempo libre de enfermedad, lo cual hace a la calidad de vida; sin que se haya demostrado que aumente la sobrevida.

Estadio II. Los casos con compromiso exclusivo de las glándulas endocervicales sin invasión del estroma, se tratan igual que en el Estadio I. Claro está que es muy difícil comprobar preoperatoriamente esta situación, por lo demás infrecuente. Cuando existe invasión del estroma cervical se realiza la operación de Wertheim (colpoanexohisterectomía total ampliada), con linfadenectomía pélvica y lumboabdominal. El tratamiento radiante complementario es condicionado por los hallazgos posoperatorios, en especial por el compromiso de los ganglios linfáticos o en caso de cirugía insuficiente por mayor extensión de la enfermedad.

Estadio III. Este estadio presenta distintas circunstancias que sólo separamos en tres por razones puramente didácticas.

1. Cuando hay invasión de los anexos. Generalmente es factible realizar una AHT + MV. Algunos autores no efectúan la linfadenectomía y si un tratamiento radiante sistemático en pelvis total, con una dosis de 50 Gy (en ciertos casos se agregan 45 Gy en cadena lumboaórtica), ya que los hallazgos de la linfadenectomía no cambian el estadio ni la indicación del tratamiento radiante. En general, cuando existe compromiso anexial el pronóstico es bueno.

Cuando hay invasión de vagina, ésta puede, por su extensión y localización, permitir o no una exérésis quirúrgica satisfactoria mediante una AHT con colpectomía, complementándola con tratamiento radiante externo en pelvis total (algunos agregan tratamiento radiante en cadena lumboaórtica) y braquiterapia en el remanente vaginal. La linfadenectomía es tan discutible como en el caso anterior.

Cuando la cirugía no se puede efectuar se emplea tratamiento radiante con teleterapia pélviana y braquiterapia vaginal, cabiendo la posibilidad de tratamiento quirúrgico posterior.

Existen muchos casos de Estadio III en los cuales, por extensión de la enfermedad, el tratamiento quirúrgico no es posible como primer intento terapéutico, de modo que en estas circunstancias debe recurrirse a combinaciones diferentes de teleterapia radiante y braquiterapia. Es importante recordar que luego se debe intentar un rescate quirúrgico si las condiciones lo permiten.

Estadio IV. Excepcionalmente se pueden presentar situaciones de extensión exclusiva a vejiga y/o recto, presentando generalmente compromiso de distintas estructuras pélvianas, con metástasis alejadas. El tratamiento en estas circunstancias es la más de las veces paliativo. Se emplea terapia radiante, con frecuentes asociaciones de hormonoterapia y quimioterapia, que pueden lograr importantes índices de remisiones, especialmente de la diseminación pulmonar, pero que no se traducen en aumento de la sobrevida. A diferencia del cáncer de cuello uterino, el tratamiento exenterativo tiene muy poca utilidad.

Tratamiento hormonal

La hormonoterapia adyuvante para disminuir el riesgo de recurrencia no ha sido útil en los ensayos realizados hasta la fecha. La sobrevida es mejor en los casos con receptores hormonales positivos que en los negativos, pero independientemente del tratamiento hormonal. En el cáncer avanzado se puede lograr una respuesta completa del 8%, una respuesta parcial del 6% con un índice de enfermedad estable del 50%; pero estas respuestas son de corta duración y no se logra una sobrevida mayor de 10 meses.

Respuestas objetivas de hasta 70% se comprueban en tumores bien diferenciados con receptores hormonales positivos, que caen al 5-15% cuando los receptores (en especial el de progesterona) son negativos.

Las pacientes con largos intervalos libres de enfermedad responden mejor.

Las hormonas más empleadas son el acetato de medroxiprogesterona, en dosis de 300 mg por día, y el acetato de megestrol, en dosis de 160 a 320 mg por día. El Tamoxifeno se lo puede utilizar en la enfermedad metastásica en dosis de 20 a 40 mg por día, con respuestas de hasta un 25%. Al igual que los progestinicos, los mejores resultados se logran en tumores bien diferenciados con receptores de progesterona positivos o cuando ya se demostró respuesta a los progestinicos. Su asociación con éstos no demostró mayores beneficios.

Los progestinicos son considerados hoy en dia como la hormonoterapia de primera línea, reservándose al tamoxifeno para una segunda instancia o para los casos en que los primeros están contraindicados (por ejemplo, en el tromboembolismo severo, cardiopatías, etcétera.).

Quimioterapia

Muchos agentes quimioterápicos son capaces de importantes respuestas en el cáncer metastásico de endometrio, pero sin aumentos significativos en la sobrevida.

Entre los más utilizados se encuentra la doxorubicina, el cisplatino, el carboplatino, la ciclofosfamida, la hexametilmelanina, etc. La asociación de cisplatino-ciclofosfamida-doxorrubiciна puede dar respuestas de un 38 a un 70%, pero de corta duración (no superan los 5 meses). La aplicación del tratamiento quimioterápico no se encuentra estandarizada, por lo que es aconsejable utilizarlo en programas de ensayo clínico, a excepción de la variedad de carcinoma seroso papilar cuyo comportamiento biológico, parecido al del ovario, hace que la quimioterapia sea de utilidad. Esta variedad tumoral representa del 3 al 5% de los carcinomas endometriales.

Terapia hormonal de reemplazo luego del tratamiento del carcinoma de endometrio

No hay evidencia de que el tratamiento hormonal de reemplazo luego de un correcto tratamiento de los estadios I y II aumente el riesgo de recurrencia; más aún, existen trabajos randomizados que indican su inocuidad.

El American College of Obstetricians and Gynecologists determinó que los estrógenos pueden ser usados igual que en cualquier otra mujer, seleccionando a las candidatas sobre la base de los factores

pronósticos. Las pacientes tienen que conocer y asumir los riesgos inherentes.

Los que indican terapia hormonal de reemplazo en estos casos, utilizan estrógenos luego de 1 a 3 años del tratamiento primario, que es el tiempo en que pueden aparecer la mayoría de las recurrencias. En el interin se podrían administrar progestinicos como el acetato de medroxiprogesterona, en dosis de 10 mg por día, para mejorar especialmente las tufaradas de calor.

Enfermedad recurrente

Venticinco por ciento de las pacientes tratadas en estadios tempranos de la enfermedad desarrollan dentro de los 2 años algún tipo de recurrencia, ya sea vaginal, pelviana o metástasis a distancia; entre estas últimas se destacan por su frecuencia las de pulmón, abdomen, ganglios linfáticos inguinales o supraclavículares, hígado, cerebro y hueso.

Cuando la recurrencia es sólo vaginal, el pronóstico es mejor, al igual que cuando la recurrencia aparece luego de los tres años del tratamiento primario.

La cirugía es útil en los casos de pequeñas metástasis de vagina, seguida de braquiterapia si ésta no se hizo en forma primaria. Pocas pacientes con recurrencias abdominales o pelvianas se benefician con los rescates quirúrgicos, pudiendo agregarse terapia radiante si ésta no fue realizada.

Conociendo los lugares más frecuentes de recidiva y las posibilidades terapéuticas es posible efectuar un seguimiento correcto. La paciente debe controlarse cada 4 meses durante los dos primeros años, con estudios de citología exfoliativa (Papanicolaou), colposcopia y examen físico genitoabdominal, sin olvidar la palpación de las zonas inguinales y supraclavículares. Cada 6 meses, radiografía de tórax y ecografía pelviabdominal. Sólo se indican otros métodos complementarios de diagnóstico en pacientes con signos y síntomas que lo justifiquen.

21 Patología cervical uterina

El cuello uterino es un sector del aparato genital femenino rico en patología, pues se halla expuesto a gran número de agresiones de distinta índole, ya sean traumatismos de carácter obstétrico o procesos inflamatorios, cuyas secuelas son sometidas a las cambiantes influencias hormonales dependientes del cito ovárico.

PATOLOGIA INFLAMATORIA

Las inflamaciones del cuello uterino reciben la denominación genérica de "cervicitis", aunque este término engloba distintos procesos, con causas y tratamientos diferentes en cada caso.

a) **Ectropionitis.** Es la forma más frecuente de inflamación del cuello uterino; tanto es así que la sufren la mayoría de las mujeres en algún momento de su vida. Por un mecanismo fisiológico se produce el ectropión o eversión de la mucosa endocervical, la que viene a quedar anatómicamente en situación exocervical. La mucosa endocervical cilíndrica evertida se encuentra así en el medio vaginal, el cual le es inhóspito por distintas causas (pH ácido a diferencia del pH alcalino del endocérvix, flora microbiana, traumatismo durante las relaciones sexuales, etc.), por lo que secundariamente se inflama. La mayoría de los ectropiones tienen un grado variable de inflamación agregada, constituyendo una ectropionitis. La mucosa endocervical evertida e inflamada aparece como una zona rojiza periorificial (antiguamente denominada "seudoerosión"). Histológicamente se observan vasos dilatados y edema e infiltración linfoplasmocitaria del corion. Las glándulas se presentan dilatadas y con hipersecreción mucosa. La superficie del ectropión adopta con frecuencia una disposición papilar revestida por epitelio cilíndrico muciparo.

En el ectropión se produce generalmente una metaplasia pavimentosa, que trata de ir cubriendo de manera progresiva la mucosa cilíndrica. De este modo se observan histológicamente sobre la ectropionitis distintas etapas de la metaplasia pavimentosa, cuya expresión colposcópica son los variados aspectos de la zona de transformación, según se verá más adelante.

b) **Erosión verdadera.** Como su nombre lo ex-

presa, es la erosión de la mucosa exocervical con pérdida del epitelio pavimentoso; el corion queda desnudo y luego se cubre con un revestimiento granulomatoso. El término "verdadera" indica la diferencia con el ectropión, el cual era denominado antiguamente "seudoerosión" por el aspecto erosivo de la superficie a simple vista. Algunos autores establecen una diferencia entre los términos "erosión" y "ulceración". La "erosión" sería una exulceración superficial en la cual no se desprendería por completo el epitelio pavimentoso, sino sus capas superficiales e intermedias, quedando restos de la capa basal. Es lo que se produce en una exocervicitis intensa en la que, por edema e infiltración leucocitaria del epitelio, las células se van desprendiendo entre sí y hay una exagerada exfoliación hasta niveles profundos del epitelio. En la "ulceración", en cambio, se pierde todo el epitelio e inclusive hay también pérdida de sustancia superficial del corion, que se cubre con un tejido de granulación. La ulceración reconoce generalmente una causa traumática, y un ejemplo típico es la denominada "úlcera de decúbito" en los prolapsos con histerocele.

c) **Cervicocolpitis.** La mucosa exocervical, como extensión anatómica e histológica de la mucosa vaginal, en cuyo medio se encuentra, es afectada juntamente con ésta por los mismos agentes microbianos, parasitarios o virales que la mucosa vaginal, constituyendo una cervicocolpitis.

Las características clínicas e histológicas son las propias de cada forma etiológica, lo mismo que su tratamiento (véase Infecciones genitales, tricomoniasis, candidiasis, herpes virus, etcétera.).

d) **Tuberculosis.** El cuello es una localización poco frecuente de la tuberculosis genital. Por lo general se producen lesiones *ulcerosas*, que macroscópicamente y colposcopicamente pueden ser confundidas con un carcinoma. Desde el punto de vista histológico, hay un tejido de granulación tuberculoide con abundantes folículos de Köster y zonas de necrosis caseosa, y se observa una hiperplasia reacional acentuada del epitelio pavimentoso, que puede adquirir un aspecto seudoepiteliomatoso.

e) **Sífilis.** El cuello uterino puede ser asiento de un chancre sifilítico, el cual se presenta como una lesión ulcerosa, con frecuencia alejada del orificio

externo y que a veces se extiende hacia los fondos de saco. Es importante recordar esta posibilidad, pues la lesión puede ser confundida clínicamente y colposcópicamente con un carcinoma.

TUMORES BENIGNOS

a) Pólips endocervicales. Los tumores benignos más frecuentes del cuello uterino son los pólipos endocervicales. La denominación de "pólipo" se aplica a un tipo de crecimiento que constituye una formación redondeada y de superficie lisa implantada mediante un pedículo, y que tiene distintas estructuras microscópicas. La forma histológica más frecuente es la que corresponde a una proliferación *adenomatosa* de las glándulas endocervicales, rodeada por un estroma conectivo por el cual transcurren vasos que se ramifican a partir del pedículo del pólipo. Son los denominados "adenomas endocervicales", aunque probablemente no se trate de verdaderos blastomas, es decir, "adenomas", sino de *hiperplasias focales* de la mucosa, de origen inflamatorio o por estímulos hormonales, que llegan a tomar una forma polipoidea y un aspecto seudotumoral. Por esta razón algunos autores consideran más correcto denominarlos "pólips adenomatosos" o bien "pólips fibroadenomatatosos", en el caso de que tengan un abundante componente conectivo.

Macroscópicamente se presentan como formaciones polipoideas de superficie lisa, de color rosado o rojizas, implantadas a cualquier altura del conducto endocervical. Su tamaño es variable, entre pequeñas formaciones milimétricas y pólipos voluminosos de varios centímetros de largo. Son únicos o múltiples. Al corte, estos pólipos son sólidos, de consistencia firme y elástica, aunque con frecuencia se observan pequeñas cavidades quísticas correspondientes a glándulas dilatadas que contienen mucus.

Microscópicamente están constituidas por glándulas endocervicales ramificadas, revestidas por un epitelio cilíndrico mucíparo, y separadas por un estroma conectivo variable en cantidad; con frecuencia las glándulas presentan cavidades quísticas en las cuales se acumulan mucus y leucocitos. A veces el pólipo es multiquístico. Dada la ubicación y la movilidad de los pólipos, resulta frecuente la inflamación de su estroma, el cual presenta entonces vasos dilatados e infiltración linfoplasmocitaria, especialmente en el extremo distal; éste también puede ulcerarse y cubrirse con un revestimiento granulomatoso. En los pólipos endocervicales es común, a causa de su irritación, la metaplasia pavimentosa, tanto de la superficie como dentro de las glándulas.

El pólipo epidermizado tiene una superficie blanquecina cubierta por un epitelio pavimentoso, u ocasionalmente ofrece una imagen colposcópica de mosaico, por un mecanismo similar al del "mosaico

de sustitución", como consecuencia de la metaplasia pavimentosa en la zona de transformación del ectropión. Durante el embarazo el estroma de un pólipo endocervical preexistente sufre, con frecuencia, una transformación deciduoide del estroma.

La transformación maligna de los pólipos endocervicales, tanto hacia un carcinoma como hacia un sarcoma, es excepcional.

Además del tipo "adenomatoso" o "fibroadenomatoso", que es por mucho el más frecuente, hay también pólipos de estructura *angiomatosa*, *miomatosa*, *granulomatosa*, etc., y aun puede haber *carcinomas* que adopten una forma polipoide, lo cual hace obligatorio el examen histológico sistemático de cualquier pólipo extirpado para certificar su naturaleza.

Clinica. Los pólipos endocervicales son a veces asintomáticos y se descubren en un examen de rutina; sin embargo, suelen producir *hemorragias* que motivan la consulta de la paciente. En otros casos, sobre todo cuando tienen un importante componente inflamatorio agregado, es frecuente que produzcan flujo.

Al examen con el espéculo, los pólipos endocervicales se presentan habitualmente asomando en forma de "badajo de campana" (fig. 21-1) por el orificio externo del cuello, aunque los pólipos de implantación alta, que no llegan por elongación de su pedículo hasta el orificio externo, pasan inadvertidos.

Los principales diagnósticos diferenciales deben hacerse con un prolapsode la decidua, con un mioma submucoso y con un carcinoma que toma aspecto polipoide. El prolapsode la decidua consiste en una protrusión de ésta, a causa del edema del estroma, que se insinúa en el conducto endocervical y se va elongando hasta llegar a sobresalir por el orificio externo del cuello, ofreciendo un aspecto polipoide. Es frecuente en los primeros tiempos del embarazo e histológicamente está constituido por un tejido

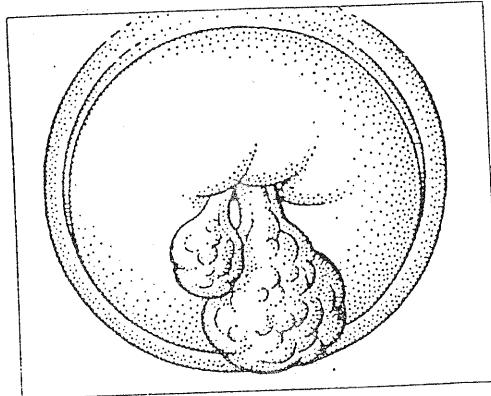


Fig. 21-1. Pólipo en "badajo de campana"

decidual, por lo común con zonas de necrosis y hemorragia en su extremo distal. El diagnóstico es histológico, y se diferencia de un pólipos endocervical con transformación decidual del estroma por la *estructura endometrial* y no endocervical de las glándulas rodeadas por el *estroma decidual*. Es un diagnóstico importante de recordar, pues una tracción excesiva de esta lesión polipoide puede llegar a producir el aborto.

El *mioma submucoso* polipoide tiene habitualmente mayor consistencia y un pedículo más amplio y más firme.

El *carcinoma* que toma una *forma polipoide* es diagnosticado por el examen histológico.

Es importante también recordar que en las pacientes en quienes por su edad existe la posibilidad de un *carcinoma del endometrio*, el médico no debe contentarse en atribuir exclusivamente las metrorragias al pólipos endocervical que se presenta como causa obvia, sino que la extirpación del pólipos debe ser seguida por la evaluación trasvaginal, histeroscopia y biopsia y eventual raspado fraccionado del endocérvidx y del endometrio para descartar la presencia de un carcinoma oculto tras el pólipos.

b) Papilomas. Son tumores benignos formados por una proliferación papilomatosa del epitelio pavimentoso. Se observan en el exocérvidx, y deben distinguirse los verdaderos papilomas, de carácter blastomatoso benigno, de los condilomas, que son crecimientos papilomatosos de origen viral. Macroscópicamente y colposcópicamente se presentan como una formación papilomatosa de color blanquecino, en general pequeña. Si son voluminosos, pueden observarse zonas de necrosis en su extremo libre.

Microscópicamente corresponden a una proliferación papilomatosa, por lo común con acantosis, y estroma conectivo vascular en forma de delgadas ramificaciones digitiformes. El epitelio habitualmente es glucogénico, pero puede ser anglucogénico y presentar queratinización superficial. Suceden ser asintomáticos y se descubren en el examen con el espéculo, aún cuando pueden producir hemorragias o flujo por inflamación o infección bacteriana agregada. El tratamiento es la extirpación: en lesiones muy pequeñas se puede practicar electrocoagulación, pero ello tiene el inconveniente de destruir la lesión e impedir su examen histológico.

c) Miomas. Los leiomiomas son los tumores benignos mesenquimáticos más frecuentes del cuello, aunque mucho menos que los del cuerpo, a los cuales pueden asociarse (véase cap. 19: Mioma uterino). Las características macroscópicas y microscópicas son similares a las de los miomas corporales, y se originan en la capa fibromuscular del cuello. Los trastornos y síntomas que producen depende de su localización. Los miomas cervicales submucosos crecen proyectándose hacia el conducto endocervical y

llegan a pediculizarse y salir por el orificio externo del cuello, al cual dilatan, constituyendo un "mioma nascens", en forma similar a los corporales. La superficie presenta a menudo ulceraciones y esfacelo. Estos miomas en algunos casos permiten un tratamiento conservador, que consiste en la *miomectomía* por sección del pedículo.

En los miomas cervicales intramurales el crecimiento se desarrolla en el espesor de la capa fibromuscular, con elongación y deformación del conducto endocervical.

Los síntomas que producen son, sobre todo, de compresión de los órganos vecinos; cuando son muy voluminosos y su crecimiento es lateral, pueden llegar a tener un desarrollo intraligamentario.

El tratamiento de los miomas cervicales, excepto en aquellos casos de miomas submucosos pequeños y con un pedículo delgado que permite su ectomía, es la *hysterectomía*; la intervención resulta en algunos casos difícil por la ubicación profunda en la pelvis.

d) Otros tumores benignos. En el cuello pueden desarrollarse otros tumores benignos, tanto epiteliales (adenomas mesonéfricos, formados a partir de restos del conducto mesonéfrico) como mesenquimáticos (angiomas, fibromas, etc.), pero su observación es excepcional.

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL DE CUELLO UTERINO

Introducción

La historia natural del cáncer de cuello uterino es gradual y prolongada, considerándose que el proceso de malignización lleva aproximadamente 10 a 15 años. Este incluye la aparición de lesiones intraepiteliales, de ascendente gravedad histológica, con un potencial progresivo de evolución a la malignidad, aunque no todas evolucionan necesariamente a carcinoma.

Estas lesiones son las antiguas *Displasias cervicales* o *Carcinoma in situ*, denominaciones que han variado a través de los años.

En esencia, las *neoplasias cervicales intraepiteliales* comprenden un conjunto de lesiones del epitelio cervical, caracterizadas todas por la presencia de atipias nucleares en un epitelio que, en general, conserva su arquitectura. Representan una etapa previa, pero no obligada, del cáncer invasor de cuello uterino, y su reversibilidad está en relación inversa a la severidad de la atipia celular presente.

En las últimas décadas ha habido un real interés médico en varios aspectos de las lesiones preinvasoras del tracto genital inferior (TGI), y en particular de cuello uterino, y ello se debe a varios factores. El más importante es el marcado incremento del nú-

mero de pacientes en quienes se diagnostica lesiones del TGI producidas por el papiloma virus humano (HPV). Al real aumento en la incidencia de esta infección se sumó el mejor conocimiento de las manifestaciones clínico-patológicas del HPV, la mejora de los tests diagnósticos, la colposcopia y las técnicas de hibridación del ADN viral.

Otro punto de interés ha sido el reconocimiento de una clara asociación entre la infección por HPV, y el desarrollo de neoplasias del tracto genital inferior (cuello, vagina, vulva).

NOMENCLATURAS

La terminología usada para clasificar las lesiones preinvasivas del tracto genital inferior ha cambiado muchas veces en los últimos 50 años. Estos cambios y la falta de uniformidad en la nomenclatura ha sido causa de confusión en la clínica y en el manejo de estas pacientes.

Por mucho tiempo, los cambios premalignos del epitelio cervical fueron conocidos como displasias y carcinoma *in situ* (CIS).

El carcinoma *in situ* fue definido como una lesión en la cual todo el epitelio mostraba atipia celular, es decir, signos celulares de carcinoma, mientras que las displasias eran todos los demás cambios en la diferenciación del epitelio escamoso, de menor grado que el carcinoma *in situ*. Las displasias fueron frecuentemente consideradas como cambios epiteliales benignos y el CIS una lesión potencialmente maligna.

Esta definición basada exclusivamente en la morfología, presentaba imprecisión y subjetividad en los reportes de las anomalidades epiteliales, lo cual a su vez llevaba a errores en el manejo clínico y terapéutico.

En las últimas tres décadas, se ha definido que el rango de anomalidades epiteliales del cuello uterino pertenece a un proceso patológico, cuyos componentes varían en grado. Se sugirió el término de *Neoplasia cervical intraepitelial (CIN cervical intraepitelial neoplasia)* para definir este espectro de lesiones. Este concepto de CIN, propuesto por Richart en 1974, sugiere que todos los grados de anomalidades debieran tener el mismo nombre, como parte de un espectro continuo de lesiones, siendo los grados menores CIN I, equivalente a la displasia leve, el grado intermedio CIN II, a la displasia moderada, y el CIN III incluiría a la displasia severa y el carcinoma *in situ*, lo cual evita a los patólogos el problema de la distinción entre ambas entidades. Esta terminología facilitaría el manejo clínico, y coloca a la neoplasia cervical intraepitelial como una verdadera enfermedad, siendo más reconciliable con el conocimiento de su historia natural y su biología.

Por otro lado, las críticas a esta terminología se refieren a la utilización del término neoplasia en lesio-

nes menores, frecuentemente reversibles, aumentando la utilización de tratamientos, a veces innecesarios.

En la última década ha habido una explosión de información acerca de la etiología del cáncer cervical y de las lesiones intraepiteliales, aceptándose que tanto el carcinoma escamoso como el adenocarcinoma y sus precursores son causados al menos en parte por tipos específicos del papiloma virus humano (HPV), que infecta el tracto anogenital de la mujer.

La identificación del HPV en condilomas cervicales, lesiones precursoras y en el cáncer invasor, dio lugar a la introducción de un sin número de términos tales como *condiloma plano*, *infección subclínica por HPV*, *atipia colilocítica*, etc., lo cual causó considerable confusión en las clasificaciones de las lesiones intraepiteliales.

Del conocimiento de la patogénesis del cáncer invasor y sus precursores, parecía claro que el término CIN es incorrecto, ya que ese espectro de cambios histológicos no representa una sola enfermedad en diferentes estadios, sino dos diferentes entidades biológicas. Una, es una infección viral productiva diploide o poliploide, y otra que es una verdadera neoplasia confinada al epitelio.

Recientemente se ha sugerido que la terminología usada en la definición de las lesiones precursoras del cáncer de cuello uterino debe cambiar y reflejar mejor el proceso biológico más que resaltar únicamente el patrón histológico.

Se propuso el término *Lesiones intraepiteliales de bajo grado*, para las previamente clasificadas como condiloma viral plano y CIN I, y *Lesiones intraepiteliales de alto grado* que incluyen al CIN II y CIN III de la clasificación de Richart, en coincidencia con el sistema Bethesda, utilizado a partir de 1988 para la clasificación citológica.

Se sugiere, por lo tanto, que el punto de inflexión debe estar entre aquellas lesiones menores, diploides o poliploides, asociadas a subtipos virales de bajo riesgo, y las lesiones con figuras mitóticas anómalias, que indican aneuploidía, asociadas a papiloma virus de intermedio o alto riesgo. Este último grupo de lesiones (SIL de alto grado, CIN II-III) es considerado precursor del cáncer invasor, mientras que el primero (condiloma viral plano-CIN I), tendría un comportamiento impredecible.

De esta forma se subdivide a la neoplasia cervical intraepitelial en aquellas lesiones que tienen un alto riesgo de progresión a invasión y aquellas de aparente bajo riesgo. Esto conlleva a una correcta y cuidadosa elección terapéutica.

ROL DEL PAPILOMA VIRUS HUMANO (HPV) EN EL TRACTO GENITAL INFERIOR

La acción del papiloma virus humano (HPV) sobre la epidermis y las mucosas es conocida desde tiempos antiguos, manifestándose por la producción de pro-

liferaciones exofíticas, papilomatosas y verrugosas conocidas como condilomas acuminados.

La identificación de los condilomas no acuminados (condilomas planos, infección subclínica) es más reciente. En la década de 1970 dos grupos de trabajo en Canadá y en Finlandia demostraron que algunas alteraciones citológicas clasificadas como displasia leve estaban relacionadas con infecciones virales subclínicas del cuello uterino.

Se observó, además, un claro incremento en la prevalencia de esta afección en una población sexualmente activa menor de 30 años, y el condiloma acuminado pasó a ser la enfermedad de transmisión sexual (ETS) más prevalente en los Estados Unidos. A este aumento real se sumó un mejor conocimiento de lo que constituye la infección por HPV.

El HPV pertenece a la familia de los papovavirus, es un virus ADN de 55 nanómetros de diámetro, de estructura icosaédrica con una cápside compuesta por 72 capsómeros. La cápside tiene un antígeno estructural específico de género.

Los diferentes tipos y subtipos virales, actualmente más de setenta conocidos, son definidos según el porcentaje de homología en la secuencia de polinucleótidos del ADN. Muchos de ellos infectan el tracto genital inferior de la mujer.

Estos subtipos virales pueden ser divididos en tres grupos de relevancia clínica:

Subtipos virales de bajo riesgo onco génico: como el 6, 11, 30, 42, 43 y 44, frecuentemente hallados en el SIL de bajo grado y raramente en el cáncer invasor.

Subtipos virales de riesgo intermedio: como el 31, 33, 35, 39, 51, 52, 58 y 61, hallados en el SIL de alto grado y menos frecuentemente en el cáncer invasor.

Subtipos virales de alto riesgo onco génico: como el 16, 18, 45 y 56 hallados en el SIL de alto grado y en el cáncer invasor.

El HPV humano es epiteliotrópico. Infecta las células epiteliales de la piel y las mucosas produciendo una proliferación epitelial local en el sitio de la infección. A nivel del tracto genital inferior (TGI) frecuentemente la infección es multicéntrica en forma sincrónica o metacrónica, y en más de la mitad de los casos producida por más de un tipo viral.

Transmisión

La vía clásica de contagio es la sexual, siendo los más frecuentes sitios de infección aquellos susceptibles a microtraumas durante la relación sexual como el introito, el área perianal y las mucosas anal, vaginal y cervical. Los viriones pierden su envoltura proteica y el genoma viral llega al núcleo de la célula y se establece en forma episomal.

Los "condilomas" externos anogenitales pueden transmitirse por autoinoculación o heteroinoculación

de ADN HPV desde verrugas de piel y desde verrugas genitales durante el parto.

Por último la transmisión por somites, tales como guantes quirúrgicos, pinzas de biopsia, criopropes, ropa interior, humo de generadores eléctricos o del láser CO₂, que contienen ADN viral, aunque no es conocido si el ADN HPV detectado en somites es infeccioso, pero esa posibilidad no ha sido completamente descartada.

A pesar de la existencia de otras posibles vías, la principal transmisión del HPV ocurre en la relación sexual.

Patogenia

El HPV penetra en las células huésped del estrato basal del epitelio expuestas a microtraumatismos, los viriones pierden su envoltura proteica y el genoma viral llega al núcleo de la célula donde se establece en forma episómica. Se cree que el virus se replica en los núcleos de las células basales donde otras áreas de epitelio pueden ser colonizadas por la infección. El tiempo de incubación varía entre 6 semanas y 9 meses.

La colonización puede mantenerse en estado de "infección latente" o dar lugar en células permisivas y en presencia de factores predominantes del huésped, el tipo de HPV y otros cofactores, a una fase de infección activa que va desde la infección subclínica a infección clínica.

La infección por HPV en el tracto genital femenino no se puede presentar como:

- 1- **Infección clínica:** visible a simple vista como las clásicas proliferaciones papilomatosas denominadas "condilomas acuminados", de frecuente localización en la piel y mucosas de la vulva, y menos frecuentemente en vagina y cuello uterino.
- 2- **Infección subclínica (condiloma viral plano):** no visible a simple vista y detectada por la citología y/o colposcopia. La infección subclínica difiere de la clínica sólo a nivel macroscópico.
- 3- **Infección latente:** es la forma que sólo se evidencia mediante técnicas de hibridación de ADN viral, en individuos con tejidos clínicamente histológicamente normales.

La infección subclínica es la más prevalente en el cuello uterino, siendo un hallazgo casual en un control citocoloscópico de rutina, ya que en la gran mayoría de los casos es asintomática. Por lo tanto el manejo diagnóstico y terapéutico de las lesiones cervicales asociadas al HPV, no difieren de la metodología utilizada en el diagnóstico y tratamiento de las lesiones intraepiteliales del cuello uterino (SIL).

Otro punto de interés ha sido el reconocimiento de una clara asociación entre la infección por HPV y el

desarrollo de neoplasias del tracto genital inferior.

Actualmente existen evidencias que implican al HPV como un factor en el desarrollo del cáncer invasor de cuello uterino.

Sin embargo su sola presencia no sería suficiente dependiendo el desarrollo neoplásico de:

- 1- El subtipo viral involucrado.
- 2- La integración del ADN viral en el ADN de la célula huésped.
- 3- El sitio donde el ADN viral se integra a la estructura cromosómica.
- 4- La posible predisposición genética..
- 5- Los mecanismos inmunológicos del huésped, que podrían modificar el curso de la infección.
- 6- El efecto sinérgico del virus con otros cofactores carcinogénicos como: tabaco, infecciones virales o microbianas, radiación, factores nutricionales, citoquinas, etcétera.

Existe un largo periodo entre la enfermedad inicial y su eventual transformación maligna. Es muy frecuente la regresión espontánea de las lesiones y es muy poco probable que la infección por HPV baste por sí sola para provocar un cáncer en un huésped inmunocompetente. Se cree que para que se produzca la progresión hacia la malignidad se requiere la interacción de varios factores carcinogénicos.

EPIDEMIOLOGIA

El cáncer escamoso de cuello uterino y sus precursores han sido ampliamente investigados en lo referente a su epidemiología y etiología.

Un gran número de factores epidemiológicos parecen contribuir al desarrollo de esta neoplasia, pero el modo a través del cual estos factores causan el cáncer es todavía poco claro; más aún, dichos agentes epidemiológicos han sido identificados consecutivamente adquiriendo un rol importante en diferentes períodos de tiempo.

Podríamos identificar factores sexuales, socioeconómicos, raciales, tóxicos o infecciosos tales como:

- 1- Inicio precoz de la actividad sexual.
- 2- Elevado número de parejas sexuales.
- 3- Alta paridad.
- 4- Bajo nivel socioeconómico.
- 5- Cigarrillo.
- 6- Enfermedades de transmisión sexual tales como sifilis, gonorrea, tricomoniasis, clamidía, herpes genital y el importante rol que actualmente tiene la infección por HPV en la génesis de esta neoplasia.
- 7- Factores inmunológicos o inmunosupresión: las neoplasias intraepiteliales y el cáncer invasor son más comunes en mujeres inmunosuprimidas.

Estos factores, presentes en grupos de alto riesgo, actúan en interacción sobre un área histológica susceptible a cambios carcinogénicos, como es la zona de transformación o zona de lucha epitelial (unión del epitelio pavimentoso y cilíndrico), y serían los desencadenantes de la transformación preneoplásica y neoplásica del cuello uterino.

DIAGNOSTICO DE LA NEOPLASIA CERVICAL INTRA EPITELIAL

Citología

El examen citológico cervicovaginal se basa en la exfoliación espontánea o inducida de células normales o patológicas del cuello uterino.

Este examen se efectúa además de en pacientes portadoras de algún síntoma ginecológico, en población asintomática en campañas masivas de detección o pesquisa del carcinoma de cuello uterino y de sus precursores, es decir, de la neoplasia cervical intraepitelial.

La obtención de la muestra para examen citológico exo y endocervical se efectúa de preferencia en fase intermenstrual que no haya realizado en las 24 hs anteriores lavados vaginales, terapia intravaginal ni haya mantenido relaciones sexuales.

El primer requisito fundamental para una buena toma es la entera visualización del cuello uterino, que se logra con la correcta colocación del espéculo. Existen diferentes variedades de instrumentos para la toma de la muestra.

En la actualidad se utiliza un método mixto de obtención del material citológico, del exocervix y del endocervix.

Clásicamente se emplea la espátula de Ayre para la toma exocervical y de la unión escamocilíndrica. En los casos de grandes cuélos de multiparas, las muestras obtenidas son satisfactorias, por el contrario, en pequeños cuélos de nulíparas en la menopausia o en los cuélos posconización, la unión escamocilíndrica no es visible y se hace necesario un muestreo del canal endocervical con un cepillo endocervical (cito-brush). En forma ideal debería asociarse la espátula de Ayre con el cepillo endocervical para la obtención de una muestra citológica satisfactoria, es decir, que presente células pavimentosas en buen número y estado de conservación, células metaplásicas de la unión escamocolumnar y células cilíndricas del endocervix.

Las muestras obtenidas de esta forma se extienden en un portaobjetos y deben ser fijadas inmediatamente en una mezcla en partes iguales de alcohol y éter o en alcohol etílico al 95%. Para mayor comodidad y facilidad del transporte al laboratorio se puede usar rocio fijador o laca para el cabello, que fijan por su contenido en etanol.

En el laboratorio de citopatología se colorean los

preparados con el método de Papanicolaou, que clasifica los extendidos en 5 clases:

- Clase I: Hallazgos normales
- Clase II: Hallazgos inflamatorios (células anormales, pero no malignas)
- Clase III: Hallazgos sospechosos (células atípicas probablemente malignas pero no concluyentes)
- Clase IV: Hallazgos positivos (células firmemente demostrativas de malignidad)
- Clase V: Hallazgos positivos (células concluyentes de malignidad)

En 1988, en Estados Unidos, el Instituto Nacional del Cáncer publica una nueva clasificación citológica de los extendidos cervicovaginales conocida como "Bethesda System" en un intento de reclasificar la terminología hasta entonces usada y reemplazarla por otra más útil para el manejo de las pacientes.

Es una clasificación descriptiva que introduce como innovación la definición de muestra satisfactoria o insatisfactoria, considera como lesiones de Bajo Grado a las alteraciones celulares debidas al virus del papiloma y unifica como lesiones de Alto Grado a la displasia moderada, severa y carcinoma in situ.

Puede abreviarse como sigue:

- 1- Citología dentro de límites normales
- 2- Cambios celulares benignos, inflamatorios y reactivos
- 3- Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS)
- 4- Lesiones intraepiteliales de bajo grado
- 5- Lesiones intraepiteliales de alto grado
- 6- Alteraciones de células glandulares
- 7- Otras neoplasias malignas

En los preparados citológicos, según el caso, se observa lo siguiente:

Elementos celulares normales. En los extendidos se encuentran células pavimentosas y cilíndricas, además de algunos elementos no epiteliales, los distintos tipos celulares observados dependerán del trofismo del epitelio. Durante la fase estrogénica se encuentran células pavimentosas, superficiales acidófilas y cianófilas y células intermedias, con citoplasma bien desplegado y aisladas. Durante la fase progestacional, en cambio, predominan las intermedias con escasas células superficiales, y hay tendencia al agrupamiento y plegamiento celulares. En la menopausia o en distintas formas de hipoestrogenismo la descamación se produce a un nivel más profundo del epitelio, con escasas células superficiales y aparición de células parabasales, las cuales no se descaman normalmente de un epitelio trófico. La proporción de intermedias y parabasales dependerá del grado de atrofia epitelial, observándose en los extendidos más atróficos un predominio de estas últimas (fig. 21-2).

Las células cilíndricas pueden ser endocervicales

o endometriales, las primeras se presentan aisladas o en colgajos, con un citoplasma más abundante y cargado de vacuolas de mucus, mientras que las endometriales tienen menor cantidad de citoplasma y éste es basófilo. Cuando los colgajos de células cilíndricas se hallan aplastados pueden presentar un característico aspecto de "panal de abeja" por la imagen que forman sus membranas celulares. Las células cilíndricas endocervicales se observan en la toma con cepillo del endocérvidx o cuando hay un ectropión de la mucosa endocervical. Las células endometriales se descubren con poca frecuencia en los extendidos tomados del exocérvidx, pero pueden encontrarse en material tomado en el premenstruo o posmenstruo inmediato.

Además de los elementos epiteliales descritos, en los extendidos normales se encuentran algunos leucocitos y ocasionalmente eritrocitos (estos últimos previos o posteriores a la menstruación).

Extendidos inflamatorios. Los distintos cuadros inflamatorios producen extendidos con abundantes leucocitos, a veces piocitos, histiocitos y células epiteliales con alteraciones morfológicas por la acción irritativa de la inflamación o por la actividad regenerativa de los epitelios. Estas alteraciones corresponden a discretas anomalías celulares de distinto tipo: vacuolización del citoplasma, alteración de la relación nucleocitoplasmática, multinucleación, etc. En los extendidos correspondientes a una endocervicitis o a ectropionitis hay también abundante mucus, células cilíndricas endocervicales con alteraciones irritativas y células epiteliales metaplásicas, las cuales pueden tener diferentes grados de madurez.

En las inflamaciones causadas por agentes microbianos o parasitarios pueden observarse extendidos

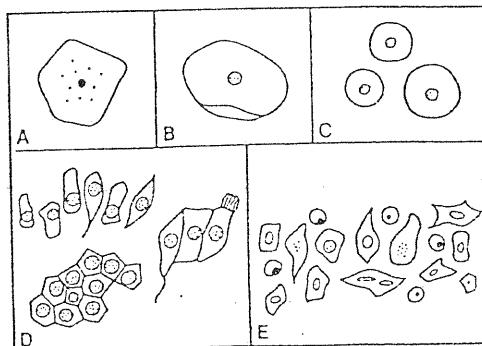


Fig. 21-2. Tipos celulares benignos de un extendido cervical. A: Célula pavimentosa superficial con núcleo picnótico; B: célula pavimentosa intermedia; C: células pavimentosas parabasales; D: células cilíndricas endocervicales (pueden ser ciliadas); E: células metaplásicas. (Modificada de Koss.)

con cuadros característicos para determinada infección.

Citología del SIL

La citología evalúa los cambios individuales de las células en lo referente a las alteraciones nucleares y citoplasmáticas que definen los grados de lesión intraepitelial.

Los cambios nucleares comprenden: agrandamiento, variación del tamaño y forma de los núcleos, hiper-cromasia, anormal distribución de la cromatina, irregularidad en la membrana nuclear, presencia de nucleolos y mitosis.

Los cambios citoplasmáticos son menos importantes que los nucleares; uno de los de mayor valor es la relación núcleo-citoplasma, en la definición del grado de discarosis.

Las células que constituyen el cuadro citológico del SIL de bajo grado, son de modo exclusivo de tipo superficial e intermedio. Puede haber células superficiales fusiformes, nucleadas o no, con citoplasma eosinófilo, que expresan el componente parakeratósico o hiperqueratósico de la lesión.

Las modificaciones citológicas inducidas por el virus HPV comprenden la koilocitosis, multinucleación, disqueratosis, escamas córneas, células queratinizadas anucleadas. El koilocito es el cambio más patognomónico de la infección subclínica por HPV, definida como una célula con núcleo grande, distribución anormal de la cromatina, rodeada por un gran halo perinuclear.

El cuadro citológico del SIL de alto grado presenta alteraciones más notables que involucran el estrato superficial intermedio y parabasal. El agrandamiento nuclear es marcado, la relación nucleocitoplasmática a favor del primero, membrana nuclear engrosada multilobular, cromatina de distribución granular. Es rara la multinucleación, al igual que la presencia de nucleolos (CN II-III).

Al igual que en la histología, en los extendidos citológicos se encuentran casos límitrofes que dificultan la exacta gradación citológica de la neoplasia intraepitelial.

Colposcopia

La colposcopia, junto con la citología, son los métodos aceptados para el diagnóstico temprano de las lesiones preneoplásicas del cuello uterino y el resto del tracto genital inferior.

Cada uno de estos métodos tiene sus limitaciones en la detección del cáncer, siendo evidente que ambos se complementan.

La citología es el método de pesquisa poblacional por excelencia, que evalúa los cambios morfológicos de las células exfoliadas.

La colposcopia es un método clínico que evalúa los cambios de los patrones vasculares del cuello, los cuales reflejan, a su vez, cambios bioquímicos y metabólicos del tejido cervical.

Nos permitirá sospechar la posibilidad de una lesión precursora (SIL), a través de hallazgos de imágenes blancas, fácilmente evidenciables con ácido acético (mosaico, leucoplasia, puntillado o base), o de vascularizaciones anómalas, que en conjunto constituyen la *zona de transformación anómala o atípica*.

Nos permitirá la búsqueda de la lesión responsable de la alarma citológica, pero además determina la extensión y localización de la misma, la definición de *colposcopia satisfactoria o insatisfactoria* basándose en la visualización del límite escamocilíndrico o zona de lucha epitelial. Define además un *gradiente de sospecha* basándose en criterios topográficos, morfológicos o de asociación de imágenes, hechos establecidos en las diferentes clasificaciones de imágenes colposcópicas o en los *scores* de imágenes tales como el índice de Reid y Scalzi, que valorando los márgenes, el color, los vasos y la tinción al yodo de las lesiones, permite establecer un grado de sospecha de valor en la normatización del diagnóstico colposcópico.

La colposcopia guía la biopsia, seleccionando las áreas de mayor sospecha, incluso dentro de una imagen patológica. Una biopsia cervical efectuada sin control colposcópico lleva al riesgo de diagnósticos falsos negativos en un alto porcentaje de casos.

Los tratamientos conservadores del SIL pueden ser tomados en consideración sólo cuando la colposcopia ha permitido definir con precisión la extensión, la localización y los límites de la lesión. Bajo control colposcópico se realizan con mayor precisión los tratamientos de las lesiones intraepiteliales, como la diatermocoagulación, la crioterapia, la laserterapia y el tratamiento LEEP.

La valoración colposcópica ha ampliado sus límites de investigación al estudio de todo el tracto genital inferior, es decir vagina y vulva, dada la conocida y frecuente asociación de lesiones en el tracto genital inferior.

Por último, la colposcopia, junto a la citología, es un método de utilización obligado en el seguimiento de las pacientes con SIL.

TECNICA

Consiste en el estudio de la superficie epitelial cérvico-uterina mediante el *empleo* del colposcopio. Éste es un aparato óptico que consiste en una lupa estereoscópica montada sobre un estativo y con una fuente de luz potente, la cual permite observar en detalle los aspectos normales y patológicos de la mucosa cervical. El colposcopio tiene habitualmen-

te distintas combinaciones de lentes, que en los diversos modelos oscilan entre 10 y 40 aumentos. También dispone de la posibilidad de usar una luz verde para la mejor observación de los vasos y sus imágenes normales y patológicas, ya que al ser el verde color complementario del rojo, propio de los vasos, se destaca el dibujo vascular.

El procedimiento se inicia con la colocación del espéculo y la observación directa del cuello y del contenido vaginal, para descartar procesos inflamatorios capaces de modificar las imágenes colposcópicas. Con una torunda de algodón se limpia el cuello de secreciones o exudados, y se practica la observación colposcópica directa, sin complemento alguno, preferentemente para el estudio de las imágenes vasculares, que de otra manera pueden quedar enmarascadas, estas imágenes se visualizan mejor, como se ha dicho, con el empleo de luz verde. Posteriormente se aplican sobre el cuello soluciones de sustancias que facilitan el reconocimiento y el estudio de las lesiones. El ácido acético al 3% es el elemento más empleado, ya que su aplicación sobre el cuello fluidifica el moco, viscoso y adherente, que dificulta la apreciación de los detalles. También se ha aconsejado el empleo del ácido láctico al 5% y la solución alcohol acética al 2%, pero sin ventajas sobre el ácido acético. Su efecto es particularmente manifiesto en la ectópia del epitelio endocervical, donde las papilas se presentan con notable nitidez. Los orificios glandulares, así como el límite epitelial escainocolumnar, se destacan con precisión. Por otra parte, las zonas de epitelios anormales se tornan blancuecinas, con lo cual se facilita su reconocimiento. También se emplea la solución de noradrenalina al milésimo, ya que tiene la propiedad de contraer los vasos normales, lo que no ocurre con los vasos patológicamente neoformados, como los que se observan en un carcinoma.

Finalmente se realiza la prueba de Schiller, que consiste en la embrocación del cérvix con una solución de lugol. En muy pocos segundos el epitelio normal toma una coloración caoba oscura por la presencia de glucógeno, mientras que el epitelio anormal o el cilíndrico endocervical, dada la carencia de este polisacárido, se destacan netamente por su color blanco o amarillo rosado. La prueba de Schiller es positiva cuando hay zonas que no se colorean con el yodo, es decir que son yodonegativas, mientras que cuando todo el exocérvix es yodopositivo, la prueba de Schiller es negativa, lo cual permite descartar la existencia de lesiones epiteliales exocervicales.

Las zonas yodonegativas son muy frecuentes, sin que impliquen necesariamente la existencia de un epitelio atípico, la positividad de la prueba de Schiller sólo indica que en ese lugar hay un epitelio que carece de glucógeno, lo cual muchas veces se acompaña también de queratinización. Esta aglucogenia del epi-

telio puede ser la única anormalidad, sin que sus células tengan otras características patológicas, como ocurre en un epitelio anómalo no displásico, pero también hay que recordar que los epitelios atípicos,

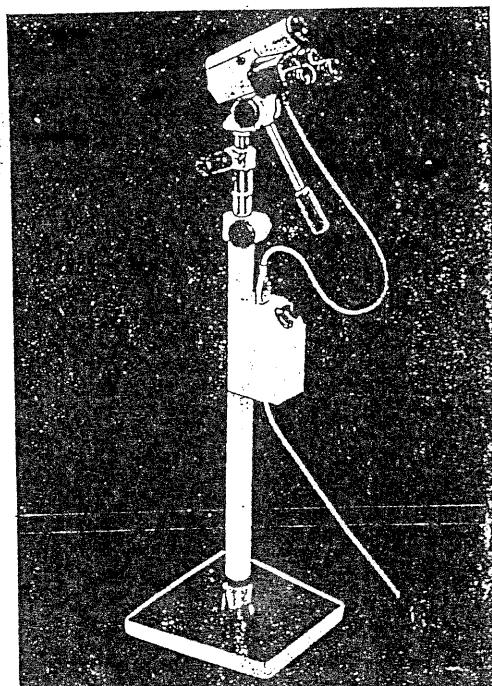


Fig. 21-3. Colposcopio para uso de rutina

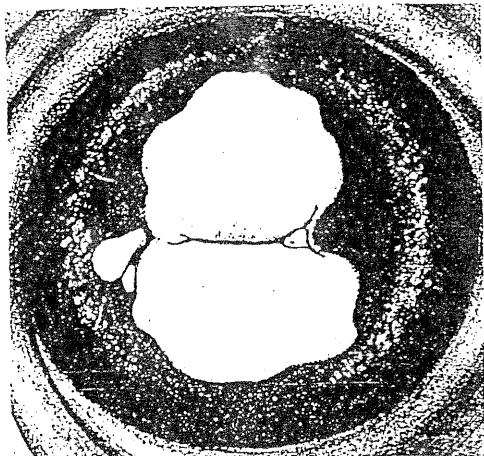


Fig. 21-4. Prueba de Schiller

en la mayoría de los casos, carecen de glucógeno y es lo que obliga a investigar adecuadamente una zona yodonegativa.

Imagenes colposcopicas

La observación del cuello uterino mediante el colposcopio ofrece una serie de imágenes, algunas normales o fisiológicas, y otras patológicas, cuya importancia reside en que pueden ser expresión de alteraciones de distinto grado de los epitelios cervicales. Conviene aclarar que las imágenes colposcopicas se forman como resultado de la observación desde la superficie de epitelios que pueden tener variaciones en su espesor y que dejan ver por trasparencia, en mayor o menor grado, el corion subyacente con sus vasos. De esta manera, un epitelio engrosado, por acantosis o queratinización, no será transparente y se presentará como imagen blanquecina, mientras que un epitelio delgado o adelgazado permitirá ver la vascularización del corion. Por tal razón, las distintas imágenes colposcopicas serán la expresión de la relación entre el epitelio y el corion, pero, reiteramos, no tienen una correspondencia exacta entre el tipo de imagen formada y la naturaleza de la alteración celular en ese epitelio. Una imagen colposcopica, como, por ejemplo, un "mosaico", puede corresponder a distintas alteraciones epiteliales, desde un epitelio metaplásico sin caracteres displásicos hasta una SIL de alto grado, aunque para cada imagen pueden existir caracteres de mayor o menor sospecha, sobre la base de los cuales se orientará la indicación de la biopsia.

Las imágenes colposcopicas han sido clasificadas en distinta forma por diferentes autores, en la mayoría de los casos hay consenso en lo que se refiere a su denominación, pero las clasificaciones presentan algunas diferencias con respecto al agrupamiento de las imágenes respecto de su posible relación con lesiones malignas.

A continuación se transcribe la clasificación colposcopica del tracto genital inferior de Carlos Hermanson y Miguel Angel Tatti. Esta clasificación establece dos ítems principales: localización y compatibilidad de las lesiones.

La localización será: cuello, vagina o vulva. Nos ocuparemos en este capítulo de la clasificación colposcopica del cuello uterino.

La compatibilidad, que no es diagnóstico, puede ser:

- 1- Imágenes normales, que corresponden a los epitelios normales o con modificaciones fisiológicas;
- 2- Imágenes anormales, tales como procesos inflamatorios, infecciones virales, misceláneas varias, tumores benignos, lesiones intraepiteliales de bajo grado y malformaciones;

- 3- Imágenes sospechosas, biopsiables sin excepción, pues se tratan de lesiones intraepiteliales de alto grado, microinvasión o invasión;
- 4- Colposcopia insatisfactoria, donde por diversos motivos o causas no pueden establecer compatibilidad.

IMAGENES COLPOSCOPICAS NORMALES DEL CUELLO UTERINO

Compatibles con epitelios normales o con modificaciones fisiológicas

- Mucosa originaria
- Ectopia
- Zona de transformación
- Reacción decidual
- Mucosa atrófica

IMAGENES COLPOSCOPICAS ANORMALES DEL CUELLO UTERINO

Compatibles con procesos inflamatorios, infecciones virales, misceláneas, tumores benignos, lesiones intraepiteliales de bajo grado y malformaciones.

Procesos inflamatorios

- Exocervicitis
- Endocervicitis
- Ectopitis
- Ulceración

Lesiones por herpes virus

- Máculas
- Pápulas
- Vesículas
- Ulceras

Lesiones por papiloma virus

- Zonas acetoblanclas
- Condilomas planos
- Condilomas acuminados
- Lesiones difusas
- Zonas yodonegativas débiles

Misceláneas

- Endometrosis
- Secuelas postratamientos destructivos locales y quirúrgicos
- Procesos asociados a tuberculosis y sífilis

Tumores benignos

- Pólips
- Angiomas
- Miomas

Lesiones intraepiteliales de bajo grado

- Leucoplasias, puntillados y mosaicos marginales, tenues, planos, de bordes netos.

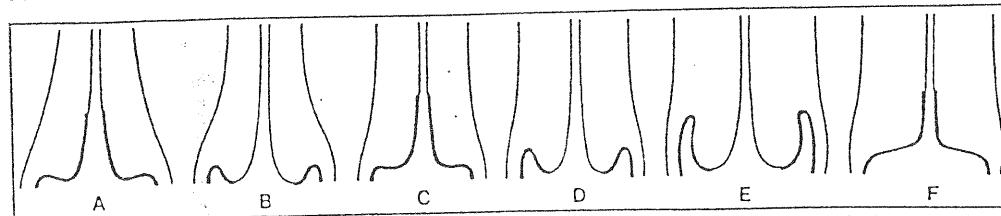


Fig. 21-5. Representación esquemática de la ubicación de los epitelios pavimentoso y cilíndrico cervicales y su límite en las distintas épocas de la vida. A. Vida intrauterina; B. recién nacida; C. infancia y preadolescencia; D. época pospuberal. E. embarazo; F. climaterio y posmenopausia.

- El puntillado con puntos vasculares finos y distancia intercapilar normal.
- El mosaico con campos poligonales, simétricos y calles vasculares finas.
- La zona yodonegativa blanda, de bordes netos

Malformaciones

- Unicollis biforis
- Bicollis biforis

IMAGENES COLPOSCOPICAS SOSPECHOSAS DEL CUELLO UTERINO

Compatible con lesiones intraepiteliales de alto grado, microinvasión e invasión

Lesiones intraepiteliales de alto grado

- Leucoplasias, puntillados, mosaicos y zonas de transformación anormales con relieves, extensas, superficie irregular, bordes difusos, asimétricas, periorificiales o con penetración en conducto cervical.
- El puntillado con puntos vasculares gruesos y asimétricos, y aumento de la distancia intercapilar.
- El mosaico con campos asimétricos, redondeados, con depresión o punteado con calles vasculares amplias.
- La zona de transformación anormal con anillos hiperqueratósicos, periorificiales, múltiples.

Microinvasión

- Lesiones con las mismas características, pero acentuadas.

Invasión

- Lesiones exofíticas o endofíticas, extensas, de aspecto lardáceo, necrosis, atipia vascular marcada.

Adenocarcinoma

- Lesiones con aspecto de ectopia, con numerosas papilas hipertróficas, asimétricas, blanquecinas, vasos anormales superficiales.
- Lesiones con aspecto de zona de transformación, con amplios orificios glandulares, llenos de mamilones papilares.

COLPOSCOPIA INSATISFACTORIA DEL CUELLO UTERINO

Imposibilidad de establecer compatibilidad

- Límite pavimentoso-cilíndrico no visible.
- Cuello uterino no visible por estenosis o sínquía de vulva o vagina.
- Ausencia de cuello uterino por histerectomía total.

DESCRIPCION DE IMAGENES COLPOSCOPICAS MAS COMUNES

Antes de proceder a la descripción de las imágenes colposcópicas, estimamos que es de suma importancia tener presente las modificaciones que en el curso de la vida se producen en el cuello uterino normal respecto de la ubicación del límite entre los epitelios pavimentosos y cilíndricos (fig. 21-5).

La representación clásica e ideal de ambos epitelios puestos en contacto a nivel del orificio externo se ve con poca frecuencia; sus relaciones topográficas están en relación con la edad, la increción hormonal, paridad.

- 1) Durante la vida intrauterina el epitelio pavimentoso tapiza parte del conducto cervical.
- 2) En el momento del nacimiento el epitelio cilíndrico endocervical avanza y se evierte por fuera del orificio externo.
- 3) Durante la niñez vuelve el epitelio pavimentoso a presentarse en el conducto cervical.
- 4) Despues de la menarca, por la influencia hormonal, se produce una ectopia endocervical; el epitelio cilíndrico rechaza al pavimentoso y se extiende en mayor o menor grado sobre la superficie externa del cuello produciendo la llamada "seudoerosión", que, en realidad, corresponde a una evolución de la mucosa endocervical hacia el exocervix (fig. 21-6).
- 5) En la mujer madura el límite de ambos epitelios vuelve a situarse en las vecindades del orificio externo.
- 6) En el embarazo, por la congestión y edema del cuello, hay habitualmente una exacerbación de la evolución del epitelio cilíndrico.

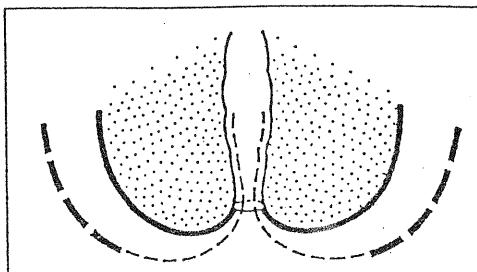


Fig. 21-6. Mecanismo del ectropión: se aumenta el volumen de los labios del cuello, se ensancha al orificio externo y la mucosa endocervical se evierte.

- 7) En la posmenopausia vuelve el epitelio pavimentoso a penetrar en el endocervix, y el límite entre ambos epitelios queda situado alto en el conducto endocervical (entropión).

Los cambios topográficos referidos se hallan en relación con las modificaciones de tamaño que ocurren en el cuello durante el tránscurso de las edades. Al nacimiento, las dimensiones del cuello predominan netamente sobre las del cuerpo; más adelante, durante la niñez, el cérvix se acorta y el cuerpo, por su parte, se modifica poco; luego, en la adolescencia, aumenta notablemente para volver a involucionar con la senectud. Es decir que el cuello, por la influencia de las hormonas sexuales, está sometido a modificaciones volumétricas que se traducen en engrosamientos y en la exteriorización del extremo inferior del conducto cervical, dando así lugar a la *ectopia*. Durante la gestación ocurren modificaciones semejantes por influencia hormonal, las cuales provocan la ectopia o la exageran si ya existía. En la posmenopausia la atrofia del cuello hace que estos cuadros desaparezcan o disminuyan gradualmente.

Por lo tanto, se puede considerar que a nivel del orificio externo cervical, en una extensión de varios milímetros, se halla una zona de transición (en un tiempo llamada "zona de lucha de epitelios"), donde se produce la *metaplasia pavimentosa*.

En ella se encuentran histológicamente las distintas etapas; desde la hiperplasia de las células basales subciliárdicas, que van proliferando entre las células cilíndricas o principales y la membrana basal, la posterior diferenciación ("prosoplásia") pavimentosa de éstas, constituyendo primero un epitelio pavimentoso metaplásico incompleto, con algunas células cilíndricas remanentes en su superficie o en su espesor (fig. 21-7), hasta finalmente la *metaplasia completa*, en que se halla un epitelio pavimentoso con todas sus capas y con caracteres similares al epitelio pavimentoso original del exocérvix. Este epitelio pavimentoso, originado en la metaplasia sobre una mucosa cilíndrica, ha sido denominado *tercera mucosa* por Barcellos y Nahoum (entendiendo como "primera" al epitelio

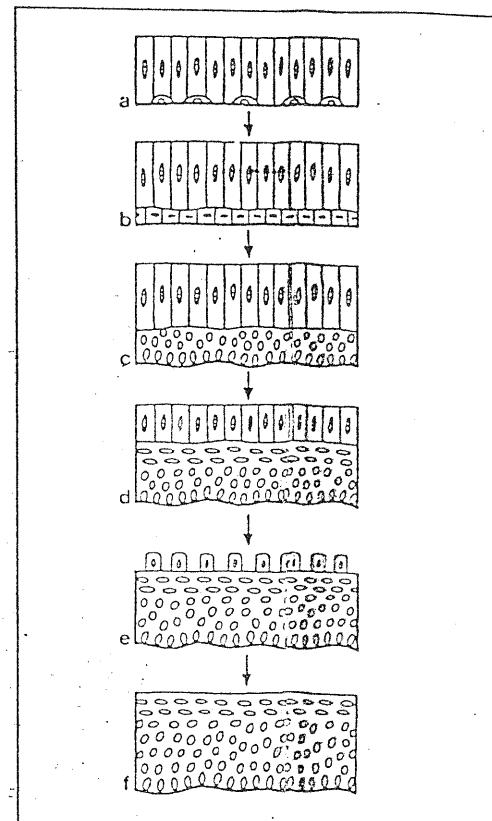


Fig. 21-7. Etapas histológicas de la metaplasia pavimentosa de la mucosa cervical. a, En el epitelio cilíndrico original las células basales subciliárdicas forman una capa discontinua entre las células cilíndricas y la membrana basal. b,c,d, Comienza la hiperplasia de las células cilíndricas se va formando un epitelio pavimentoso con diferenciación de sus distintas capas. e, Las células cilíndricas se van desprendiendo y sólo quedan algunos remanentes en la superficie. f, Se ha completado la formación del epitelio pavimentoso y no quedan células cilíndricas.

pavimentoso original del exocérvix, y como "segunda" al epitelio cilíndrico original del endocérvix).

Esta zona de transición (zona de transformación) es de suma importancia para el examen colposcópico, puesto que la mayoría de los carcinomas del cuello se desarrollan en ella sobre el epitelio metaplásico.

Mucosa originaria. Es el aspecto que presenta el exocérvix cuando está revestido por el epitelio pavimentoso normal, con su correspondiente carga glucogénica, el cual se extiende hasta el orificio externo. La prueba de Schiller resulta negativa, es decir que todo el exocérvix es yodo positivo por el contenido glucogénico del epitelio.

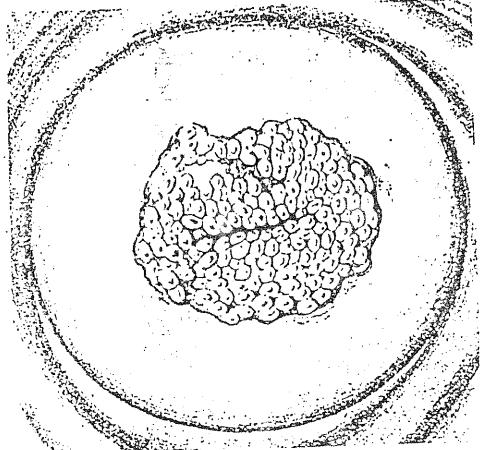


Fig. 21-8. Ectopia

Ectopia (Ectropión). Es una imagen muy frecuente, reconocible a simple vista. Se presenta como una zona más o menos extensa —que casi siempre rodea al orificio externo del cuello—, de aspecto aterciopelado, de color rojo brillante, cubierta de moco. Es en ella donde en lugar del epitelio pavimentoso se encuentra el epitelio cilíndrico endocervical invertido.

Coloscópicamente la lesión se hace mucho más clara cuando se embroca el cuello con una solución de ácido acético al 3%; se la observa como pequeñas formaciones papilares, acinosas, como granos de arroz o vesículas revestidas por una película brillante, translúcida (fig. 21-8). En caso de embarazo, el aspecto vesicular se exagera y aparecen las papillas sumamente alargadas, bañadas por una mucosidad espesa y opaca, difícil de desprender.

Cuando a la ectopia se le suma un proceso inflamatorio, ectropionitis, el contacto con un hisopo puede hacerla sangrar fácilmente por la fragilidad de los vasos dilatados.

Los límites de la lesión en algunas oportunidades son netos, pero en la mayoría de los casos se observa cómo desde el epitelio pavimentoso original que la circunda penetran lengüetas en dirección del orificio externo o aparecen zonas de transformación.

La ectopia es *Schiller positiva*, y muestra un color rosado amarillento.

Histológicamente la mucosa ofrece en la zona del ectropión la estructura correspondiente a mucosa endocervical, con glándulas revestidas por un epitelio cilíndrico mucíparo. El corion tiene habitualmente un grado variable de infiltración inflamatoria crónica, con vasos dilatados. Esta inflamación es un fenómeno agregado al ectropión, ya que la mucosa endocervical se encuentra con un ambiente hostil en el

medio vaginal (pH ácido, flora, etc.) y secundariamente se inflama. La superficie adopta con frecuencia una disposición particular ya que forma papilas revestidas por el epitelio cilíndrico, en las que los ejes conectivos presentan una infiltración inflamatoria.

Ectopia congénita. Se observa en mujeres jóvenes sin antecedentes obstétricos ni inflamatorios genitales. Por lo común la ectopia rodea el orificio externo cervical y puede extenderse más en unos lugares que en otros. Esta ectopia se mantiene sin modificaciones durante años y sus límites son netos, hasta que un día, en algunos casos, sufre una metaplasia que, al colposcopio, se presenta como un mosaico.

Etiología. Hoy se asigna importancia primordial a los factores hormonales. La acción hormonal produce una hipertrofia de la capa fibromuscular del cuello a causa de la cual cambia la forma de éste, por aumento del volumen de los labios, y se evierte de tal modo la mucosa endocervical hacia el exocervix. También se la ha atribuido a la acción irritativa de la hipersecreción mucosa y la consecutiva modificación del pH vaginal, que disminuye la resistencia del epitelio pavimentoso y favorece la eversión del epitelio endocervical.

Colpitis (cervicocolpitis). Los procesos inflamatorios de la mucosa de la vagina y del cuello uterino producen alteraciones que originan imágenes dispares dependientes de la hipervascularización, que a veces da lugar a pérdidas sanguíneas. Si hay una erosión de la superficie, se presentan como en puntillado de color rojo, con una distribución muy variable. De acuerdo con ella, las colpitis se pueden clasificar en:

- a) *Nodular.* Se observa una mucosa muy vascularizada con folículos linfoides por debajo del epitelio, los que se ven como nódulos redondeados de color amarillento.
 - b) *Focal.* Sobre una mucosa de aspecto más o menos normal se descubren focos redondeados o ovalados, sobrelevados. A veces de ellos fluye un líquido seroso.
 - c) *Diffusa.* La hipervascularización se extiende a todo el cuello y la vagina.
 - d) *Granulosa.* Casi exclusiva del embarazo; en la mucosa aparecen haciendo relieve lesiones de color rojizo.
 - e) *Vesicular.* Sobre un epitelio inflamado asientan vesículas amarillentas llenas de un líquido claro; corresponden generalmente a la infección herpética (véase Infecciones genitales).
 - f) *Enfisematososa.* De muy rara observación, las vesículas tienen contenido gaseoso (véase Infecciones genitales).
- Es frecuente la observación de *capilares dobles* (en forma de horquilla) en los casos de colpitis de origen *tricomoniasico*.

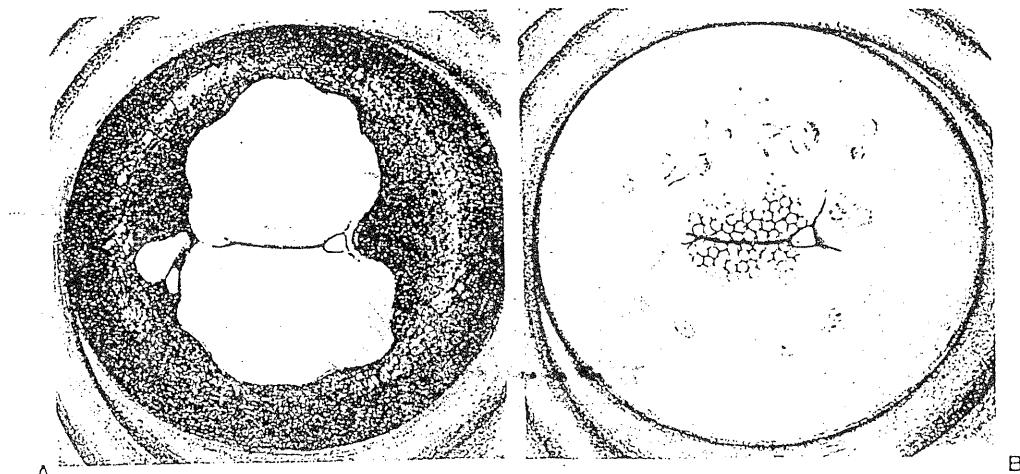


Fig. 21-9. Zona de transformación. A, prueba de Schiller; B,Imagen colposcópica.

En las colpititis, el cuello se colorea con el yodo tanto menos cuanto más intenso es el proceso inflamatorio (*Schiller positivo*).

Durante el climaterio y la senectud se observa el epitelio exocervical adelgazado notablemente por falta de trofismo. Las capas superficiales desaparecen en gran parte y la mucosa, de color rosado pálido, casi sin brillo, se presenta a veces sembrada de un punteado rojizo o de manchas rojas, en ocasiones estrelladas o extendidas, constituidas por hemorragias subepiteliales. La delgadez del epitelio permite ver las formaciones vasculares arboriformes del corion subyacente.

Zona de transformación. El epitelio cilíndrico de la ectopia es reemplazado con gran frecuencia por epitelio pavimentoso, proceso conocido con el nom-

bre de zona de trasformación, el cual se produce como consecuencia de:

- 1) La sustitución del epitelio cilíndrico por el pavimentoso proveniente de la mucosa exocervical original que circunscribe la ectopia.
- 2) La metaplasia del epitelio a partir de las células basales subcilíndricas o *células de reserva*.

Esta zona es de gran importancia colposcópica, pues en ella aparece la mayoría de las lesiones de carácter maligno.

En las primeras fases del proceso de reparación, el epitelio pavimentoso progresará centripetamente desde los bordes de la ectopia hacia el orificio externo cervical y se proyecta en forma de delgadas lengüetas de color blanco rosado. En su crecimiento

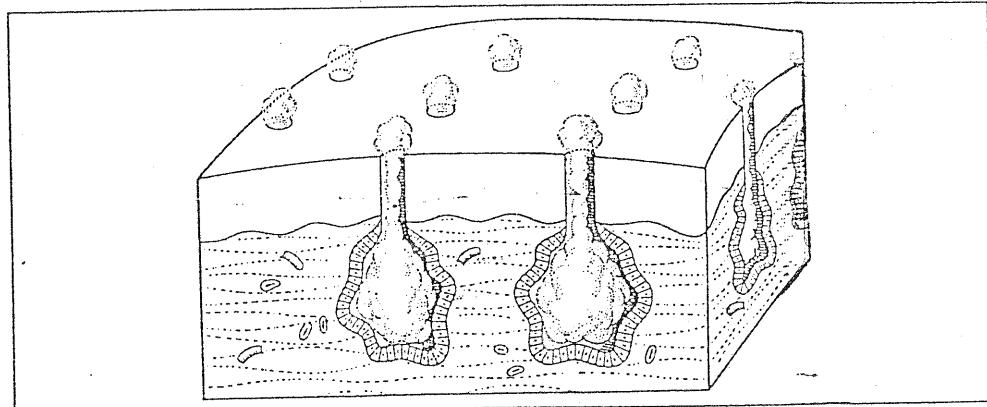


Fig. 21-10. Zona de transformación abierta. Las glándulas salen a través del epitelio metaplásico a través de pequeños orificios.

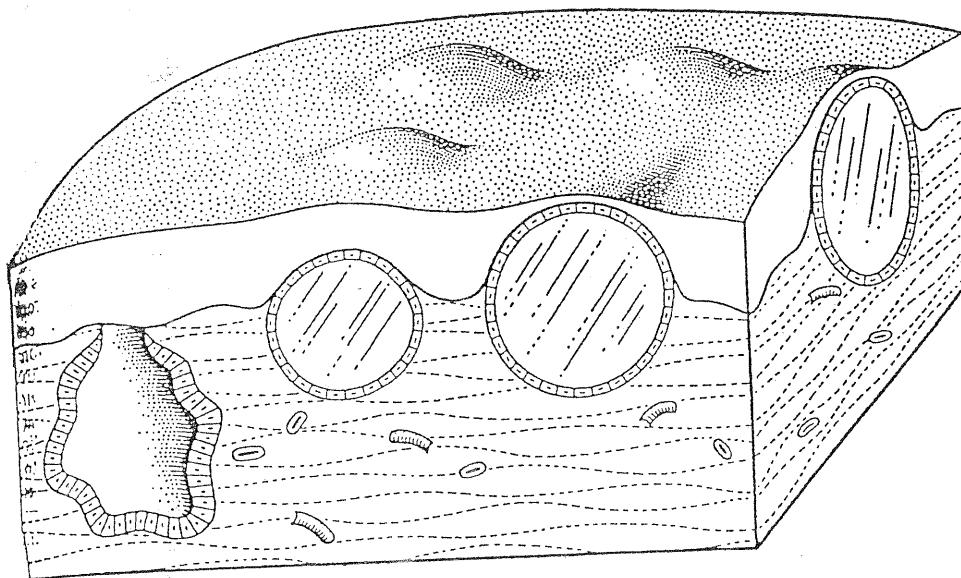


Fig. 21-11. Zona de transformación cerrada. El epitelio metaplásico ocuye los orificios glandulares y el mucus retenido va dilatando a la glándula hasta formar un quiste que sobrecleva al epitelio.

circunscribe a veces algunos orificios glandulares que permanecen abiertos, y en otras ocasiones los obstruye por acumulación de mucus —huevos de Naboth—, las cuales se muestran como formaciones redondeadas ligeramente salientes de color blanco amarillento cruzadas por delgados vasos (fig. 21-9).

Con el tiempo, al proseguir el proceso curativo, se llega al final de éste. Pueden observarse entonces, en algunos casos, *isletos de ectopia, orificios glandulares*

por donde puede fluir moco y *los huevos de Naboth*. El epitelio, ya más espesado, presenta un color azulado o rosado. A menudo la vascularización subepitelial es acentuada y forma arborizaciones que se hacen más evidentes sobre los quistes de retención o en su periferia al ser desplazados los vasos por los quistes.

A la zona de trasformación se la denomina *abierta* (fig. 21-10) cuando al examen colposcópico se observan orificios glandulares y zonas aisladas de ectopia, y *cerrada*, si las glándulas están ocluidas por el epitelio pavimentoso (fig. 21-11).

Prueba de Schiller. Al comienzo del proceso, el epitelio pavimentoso de reciente formación contiene poco glucógeno; por eso es yodonegativo o débilmente positivo. Al aumentar la maduración celular tiene más apetencia por el yodo, y cuando ha finalizado su evolución, la zona de trasformación es totalmente yodopositiva, o sea, Schiller negativo.

Zona de trasformación atípica. Junto a los elementos habituales de la zona de trasformación se instalan otros que hacen confusa la imagen. El cuello sin preparación alguna muestra zonas rojizas que, tras la aplicación de ácido acético, se aclaran notablemente y se presentan de color blanco opaco con determinadas características (fig. 21-12):

- 1) *Límites imprecisos, difuminados.* La superficie es irregular respecto de la mucosa vecina, por la existencia de abolladuras de aspecto vi-

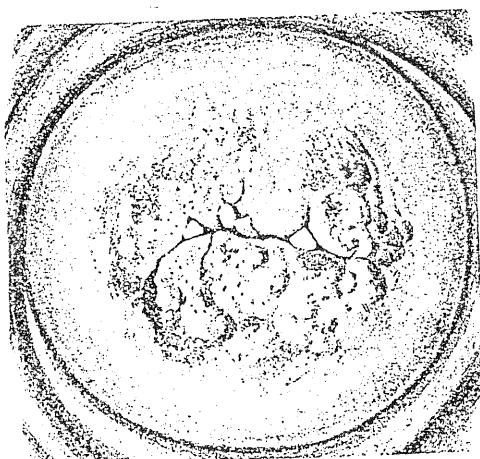


Fig. 21-12. Zona de transformación atípica

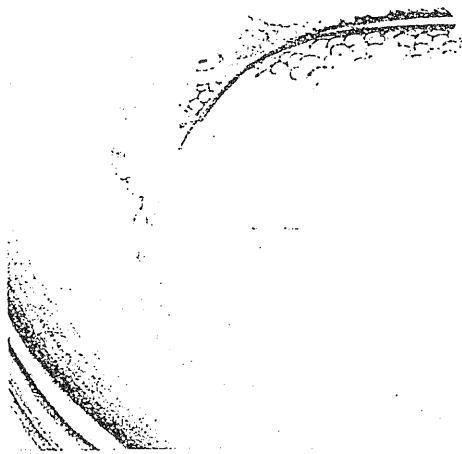


Fig. 21-13. Leucoplasia.

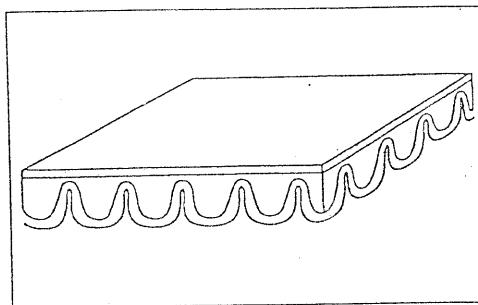


Fig. 21-14. Leucoplasia. Hay una capa córnea en la superficie que impide ver por transparencia lo que está debajo.

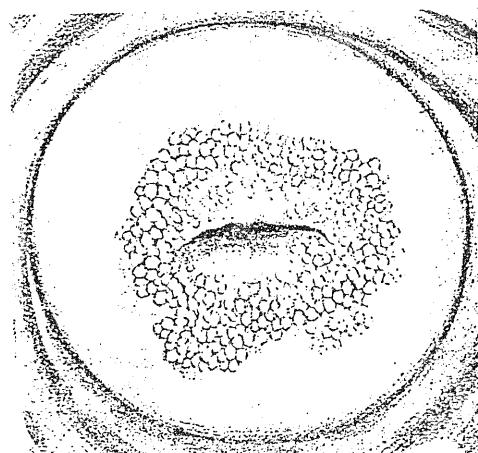


Fig. 21-15. Mosaico (Felderung).

treo y depresiones o erosiones. Esta modificación de la configuración superficial se debe a la exuberancia de ciertas formaciones papilares.

- 2) *Color blanco amarillento o amarillo rojizo* de los sectores más prominentes de la lesión.
- 3) *Orificios glandulares rodeados de un anillo blanco de cornificación*.
- 4) *Acentuada vascularización* con vasos irregulares en disposición y calibre, que hacen fácil la hemorragia por contacto.
- 5) *Prueba de Schiller positiva*.

Leucoplasia. Es una zona de extensión y configuración muy variable, de aspecto blanco nacarado, opalino y de bordes netos (fig. 21-13), ligeramente sobreelevada y yodonegativa, en contraste con el epitelio que la rodea. Esta lesión es avascular o, mejor dicho, no permite, por la opacidad del epitelio engrosado, ver los vasos del corion subjacente (fig. 21-14).

En algunas ocasiones el espesor de su epitelio hace que se puedan descubrir a simple vista; no así en otros casos. Con el colposcopio se individualizan fácilmente aun las de pequeñas dimensiones.

La leucoplasia no suele aparecer en la mucosa original, sino, *por lo común, en los límites de la zona de transformación*.

La prueba de Schiller es *siempre positiva*, y los bordes son *nítidos*.

Histológicamente la zona de leucoplasia corresponde a un epitelio pavimentoso *reducido*, en general con acantosis (*engrosamiento* del estrato intermedio), y muy especialmente con un grado variable de queratinización en la superficie, que llega hasta la hiperqueratosis. El epitelio con estas características puede tener distinto grado de alteración en la morfología celular, que va desde un epitelio anómalo no displásico hasta grados variados de SIL.

Conviene insistir en que la *leucoplasia es solamente una imagen coloscópica de "placa blanquecina"* por el engrosamiento y queratinización del epitelio, el cual corresponde histológicamente a distintos cuadros de importancia dispar, pero que tienen en común estas características.

Mosaico (Felderung). Se presenta como una zona blanquecina de forma y tamaño variables, bien delimitada, ubicada por lo general en la periferia de una zona de transformación. La prueba de Schiller es *francamente positiva*.

Al colposcopio la zona blanca está cruzada por *finos surcos* que forman un dibujo, que por su aspecto semeja un cuadriculado o *mejor aún un mosaico* (fig. 21-15); de ahí su denominación ("Felderung"). Los campos poligonales de color blanco mate están separados por estrias rojizas. El epitelio pavimentoso que cubre la superficie penetra el interior de las glándulas mucosas rellenándolas en parte o en su totalidad; de ahí su color blanquecino.

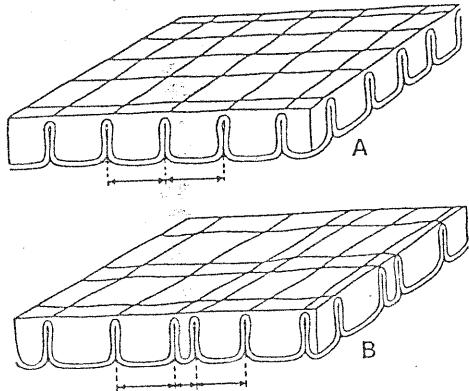


Fig. 21-16. Mosaico ("Felderung"). El epitelio pavimentoso con crestas interpapilares amplias y las papilas estrechas que llegan, con sus vasos, hasta cerca de la superficie dibujan un reticulado rojizo. En el mosaico de campos regulares (A), las crestas tienen el mismo diámetro y por lo tanto la distancia interváscula es uniforme; en el mosaico de campos irregulares (B), el tamaño de las crestas y la distancia interváscula son desiguales.

El mosaico es entonces la expresión en superficie de una forma particular de relación entre el epitelio y el corion, con crestas interpapilares gruesas del epitelio, que constituyen las "baldosas" blanquecinas (fig. 21-16, A) y un corion con papillas delgadas, pero que se profundizan en el epitelio hasta por debajo de la superficie, formando con sus vasos el reticulado rojizo que delimita a las baldosas blanquecinas. Del mismo modo que la leucoplasia, el mosaico corresponde histológicamente a distintos grados de alteración epitelial, desde un simple epitelio metaplásico, como en el denominado "mosaico de sustitución" que se forma por metaplasia pavimentosa en los bordes de la zona de ectopia (fig. 21-17) hasta un SIL.

Cuando su espesamiento es acentuado y su delimitación poco precisa, se hace sospechoso, especialmente si sus campos o placas son irregulares en forma y tamaño y determinan un dibujo poco uniforme.

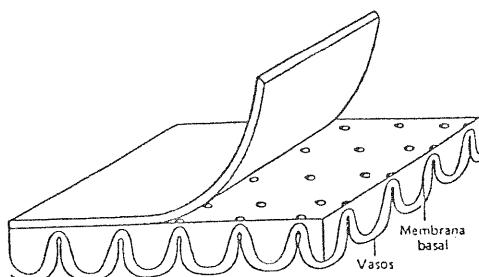


Fig. 21-18. Fondo de leucoplasia (base, Gründ o puntillado). La capa córnea se desprende, arrastrando las capas más superficiales del epitelio pavimentoso; las papillas de corion con sus vasos asoman a la superficie como pequeños puntos rojos.

Ello se debe a la presencia de crestas interpapilares de distinto ancho, con distancias intervásculas de tamaño desigual (fig. 21-16, B).

En algunos casos los campos poligonales sobrelevados presentan en su centro una depresión u orificio que corresponde a un orificio glandular.

El mosaico debe diferenciarse de otras imágenes parecidas, *seudomosaicos*, cuyo dibujo es producido por: a) una disposición reticular de los vasos; b) la zona de transformación inicial al cubrir los restantes de una ectopia; c) el proceso curativo de una colitis difusa; d) una lesión resultante de erosiones epiteliales múltiples.

Base de leucoplasia ("Grund", puntillado). Se ofrece a la observación colposcópica como una placa blanquecina o blanca rojiza, por lo general poco extensa, en cuya superficie se observa un fino puntillado rojo de disposición irregular. Esta imagen se debe a que al desprenderse las capas celulares su-

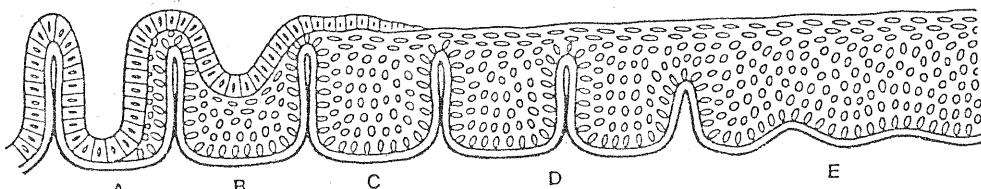


Fig. 21-17. Mosaico de sustitución. Se produce por metaplasia pavimentosa sobre un ectropión papilar (A); el epitelio pavimentoso metaplásico va rellenando los espacios entre las papillas (B y C), las cuales se convierten en las papillas del nuevo epitelio. En un momento dado (D) queda un epitelio con crestas interpapilares gruesas y papillas estrechas, lo que da la imagen del mosaico, que luego desaparece al ir progresivamente aplanándose la membrana basal (E).

periciales queratinizadas se hacen visibles las asas vasculares situadas entre las papilas (fig. 21-18).

Esta imagen persiste poco tiempo dada la tendencia a la queratinización de la lesión. Puede coexistir con otras lesiones: leucoplasias, mosaicos, zonas de transformación atípica y en la periferia de carcinomas.

A la leucoplasia, el mosaico y la base de leucoplasia, que colposcópicamente tienen su individualidad, se las agrupa con el nombre genérico de *leucoqueratosis*. Estas lesiones bajo la máscara queratósica pueden ocultar cualquier proceso histopatológico, desde los benignos hasta los carcinomatosos.

Zona roja no característica. Son zonas que presentan un color rojo, yodonegativas, de contorno bastante preciso y superficie ligeramente irregular, que sangran al contacto por su acentuada vascularización.

Esta lesión no puede ser considerada una ectopia, una zona de trasformación o una colpitis; es una zona enrojecida sin características que la particularicen. Puede ser causada tanto por lesiones inflamatorias puras o asociadas a otras lesiones, como un SIL.

Erosión verdadera. La "erosión vera" se presenta al examen como una zona roja, de límites precisos, asociada por lo común a un epitelio atrófico; es una pérdida de sustancia que deja al desnudo el corion subyacente, de color rojo, mostrando los capilares que sangran fácilmente al contacto.

La prueba de Schiller es positiva.

La erosión verdadera debe diferenciarse de la traumática, provocada casi siempre por la colocación del espéculo y que se reconoce por el colgajo epitelial sujeto a uno de sus bordes.

Imágenes vasculares atípicas. Es sumamente importante determinar el aspecto de los capilares sanguíneos en las lesiones colposcópicas, su trayecto, la irregularidad de su calibre.

Los vasos terminales superficiales del exorcervix

presentan aspectos muy particulares. En las lesiones benignas la imagen vascular es regular, uniforme y de trayecto normal. Esta vascularización es intensa en los procesos inflamatorios con capilares dilatados.

Las lesiones sospechosas de malignidad muestran vasos con características atípicas en la forma, el calibre o su trayecto.

Mateu-Aragonés propuso una clasificación de las imágenes vasculares en cinco grupos:

Los vasos irregulares del tipo IV y V deben hacer sospechar la existencia de lesiones malignas.

: **Imágenes carcinomatosas.** El *carcinoma preclínico* no se caracteriza por una determinada imagen colposcópica. Hace pensar en su posibilidad la presencia de algunos signos: aspecto verrugoso de una leucoplasia o mosaico en relieve, base de tipo papilar, vascularización atípica, zonas erosionadas con hemorragias por contacto.

El carcinoma invasor en su forma exofítica se muestra como zonas mamelonadas o imágenes en coliflor, proliferaciones lardáceas con fina vascularización en forma de tirabuzón, calibre irregular de los vasos, ulceraciones o pérdidas de sustancia fácilmente sanables. En la forma endofítica hay lesiones ulcerosas de bordes anfractuosos y necróticos, o proliferaciones lardáceas con vascularización anárquica.

Imágenes colposcópicas durante la gravidez. En el cuello uterino de la mujer embarazada es característico el edema, la ectopia periorificial y la vascularización acentuada, difusa, con vasos muy finos. La ectopia debe considerarse como un fenómeno condicionado por el aumento de volumen cervical, que evierte la mucosa endocervical.

Las papilas son hipertróficas, exuberantes, por el edema del corion; cuando se presentan reunidas, ofrecen a veces un aspecto polipoideo, separadas por surcos muy acentuados.

Clasificación de imágenes vasculares

Tipo vascular	Características
I Normal	
II aumentado	
III ectásico	Vasos dilatados Distribución normal
IV irregular	Horquillas, sacacorchos Cambios bruscos dirección
V atípico	Dilataciones y estenosis Interrupciones bruscas

La imagen colposcópica más frecuente es la zona de transformación, mayor en las multiparas que en las primiparas.

El embarazo *modifica las lesiones ya existentes*; su significación debe ser valorada con prudencia puesto que es posible la regresión de aquélla después del parto.

DIAGNOSTICO HISTOLOGICO

Los signos histológicos que se evalúan para establecer el diagnóstico de lesión intraepitelial cervical son:

- 1- La diferenciación, maduración y estratificación del epitelio,
 - a) Presente o ausente
 - b) Proporción del espesor epitelial que muestra diferenciación
- 2- Anormalidades nucleares
 - a) Incremento de la proporción núcleo/cito plasma
 - b) Hipercromasia
 - c) Pleomorfismo nuclear
 - d) Anisocariosis
- 3- Actividad mitótica
 - a) Número de figuras mitóticas

- b) Altura en el epitelio
- c) Configuración anormal

GRADACION DE LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL

La graduación de la neoplasia cervical se realiza sobre la base de estos signos descriptos y a la proporción de epitelio ocupado por células indiferenciadas, reflejando una progresiva pérdida de la maduración epitelial y mayor severidad de la lesión.

El espectro de alteraciones epiteliales que comprende el SIL, fueron clasificados cuantitativamente en tres categorías (CIN I, II, III). La adopción del sistema Bethesda en la clasificación histológica trajo la gradación binaria en SIL de bajo grado (CVP-CIN I), y SIL de alto grado (CIN II-III).

CIN I: usualmente existe buena maduración epitelial, las anormalidades nucleares están presentes en mínimo grado y localizadas en los estratos profundos del epitelio. Las figuras mitóticas son poco numerosas y no muestran configuración anormal (fig.21-19)

En 1977, Meisels y colaboradores introducen el término para describir a la lesión cervical inducida por el HPV, y se establece que el condiloma plano

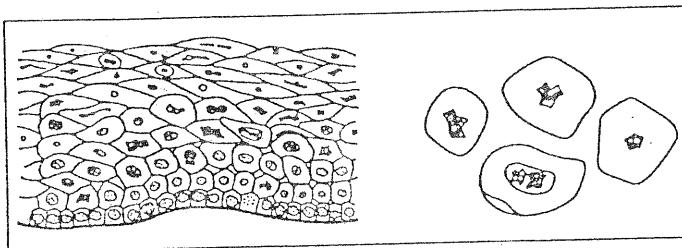


Fig. 21-19. CIN I y sus células correspondientes desprendidas.

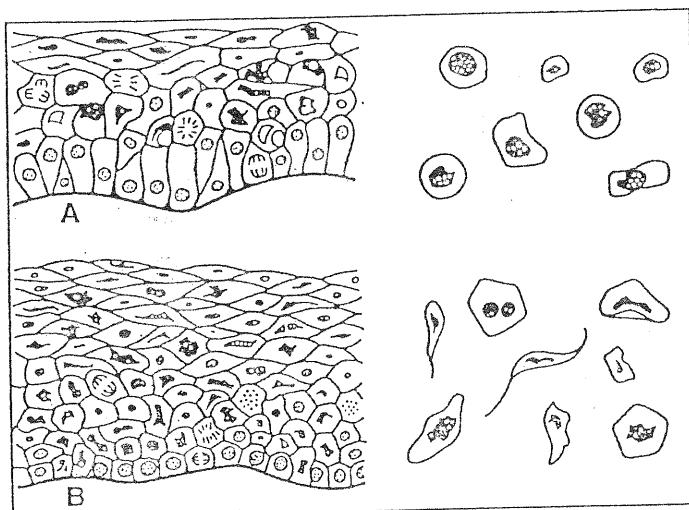


Fig. 21-20. A. CIN II desarrollada en un epitelio metaplásico y sus células correspondientes exfoliadas. B. CIN III y sus células correspondientes exfoliadas.

puede distinguirse del CIN I sobre bases histológicas y por la diferente distribución de los subtipos virales. El *condiloma plano* (CVP) fue descripto como una lesión con marcado efecto citopático viral y un estrato ordenado de células basales, mientras que en el CIN I, al efecto citopático viral se le suma la falta de polaridad y la desorganización de los estratos basales.

La introducción del CVP, causó considerable confusión entre clínicos y patólogos, debido en parte al hecho de que los signos histológicos del CIN I y del CVP se imbrican, haciendo frecuentemente imposible su distinción usando criterios estructurales convencionales. Para clarificar posibles diferencias entre el CVP y el CIN I, muchos estudios analizan cri-

terios biológicos, como el contenido de ADN y los subtipos virales asociados.

La acción viral sobre el epitelio pavimentoso original o metaplásico produce hiperplasia del estrato basal y atipia viral inducida observable en las capas superficiales del epitelio. Estos cambios morfológicos son la coilocitosis, multinucleación, disqueratosis, parakeratosis y atipia nuclear involutiva. La cavitación perinuclear citoplasmática y la atipia nuclear caracterizada por agrandamiento, hipercromasia e irregularidad de la membrana nuclear configuran la coilocitosis o atipia coilocítica, signo patognomónico en la definición histológica de esta lesión.

CIN II: la maduración está presente en la mitad superior del epitelio con algunas atipias nucleares en

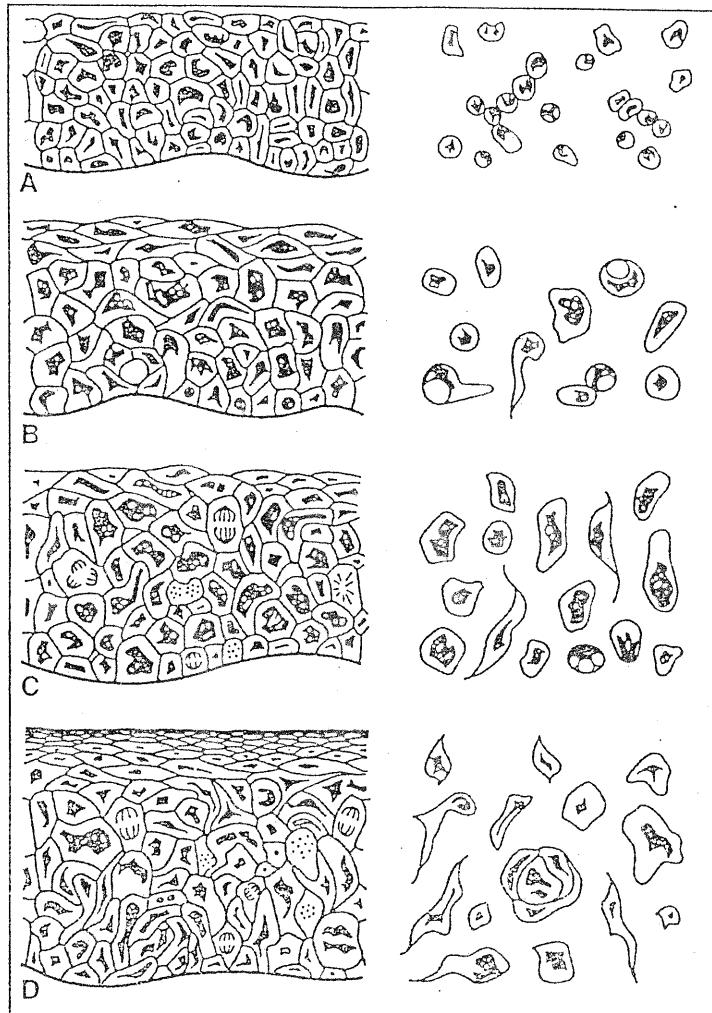


Fig. 21-21. A y B. Dos aspectos de CIN III, con sus células correspondientes desprendidas. C. Carcinoma pavimentoso semimaduro, con diferenciación de algunas células planas en la superficie, y sus células correspondientes desprendidas. D. CIN III maduro, con una capa de células correspondientes exfoliadas.

la superficie. Las anomalías nucleares son más marcadas y extendidas en el espesor epitelial que aquellas presentes en el CIN I. Pueden verse figuras mitóticas anormales desde la basal hasta la mitad del espesor epitelial (fig. 21-20).

CIN III: La diferenciación y estratificación pueden estar completamente ausentes o presentarse sólo en el cuarto superficial del epitelio. Las anomalías nucleares se extienden en todo el espesor del epitelio y son más marcadas en grado que en el CIN I y II. Las figuras mitóticas son numerosas y las formas anómalas frecuentes (fig. 21-21 A y B).

BIOPSIA

La colposcopia y la citología son métodos de detección, pero la certificación diagnóstica de la lesión cervical se obtiene mediante el examen histológico.

Conviene destacar que un estudio citológico positivo o una imagen colposcópica de carcinoma, por más indudables que puedan parecer, deben ser siempre confirmadas mediante una biopsia antes de decidir la conducta terapéutica.

Hay distintas formas de biopsias de cuello uterino, las que se emplean según las circunstancias del caso:

a) **Biopsia simple:** Consiste en la toma de uno o más fragmentos de la mucosa cervical, mediante una pinza sacabocados. Existe una gran variedad de pinzas para biopsia de exocervix, siendo importante elegir la pinza que asegure la presión fácil, el corte neto y la obtención de una muestra sólida y suficiente para el diagnóstico, prefiriéndose la realización de biopsias múltiples con pinzas de pequeña mordida que nos permita, además de un conocimiento más racional de la lesión, la preservación anatómica del cuello, evitando lesiones sangrantes o cicatrices.

La toma de biopsia se debe realizar bajo control colposcópico dirigiéndose la toma hacia el sitio de mayor patología. En caso de lesiones malignas evidentes las biopsias se dirigen hacia las zonas macroscópicamente más características, evitando las áreas de necrosis no aptas para el diagnóstico histológico.

Cuando se realice más de una toma, cada una debe ser individualizada y marcada en el esquema colposcópico del cuello el sitio en que se realizó. Los fragmentos obtenidos, deben adherirse a un papel de filtro y luego sumergidos en líquido fijador. Este puede ser solución de formol 10%, o líquido de Bouin (solución picroformol-acético)

b) **Biopsia anular:** Consiste en obtener un fragmento anular del cuello alrededor del orificio externo, sería intermedia entre la biopsia simple y la ampliada (leep-cono), pero no se utiliza en nuestro medio ya que tiene mayores inconvenientes que ventajas.

c) **Biopsia endocervical:** Es la biopsia del endocervix indicada ante la sospecha de lesión endocervical. Debe efectuarse con una pequeña

cureta abrasiva como la de Kevorkian que permite obtener lonjas de endocervix adecuadas para su estudio histopatológico.

d) **Biopsias ampliadas:** Resección electroquirúrgica con asa (leep). Conización.

Si bien son procedimientos esencialmente diagnósticos que permiten el estudio histopatológico seriado de la pieza quirúrgica, cumplen en un gran porcentaje de casos también una función terapéutica del SIL (ver tratamiento del SIL).

DIAGNOSTICO DEL CIN

Estudio del canal endocervical

1) **Cepillado endocervical:** la correcta muestra se toma con un cepillo endocervical, con lo cual se obtiene un adecuado material del endocervix así como de la unión escamocilíndrica.

2) **Raspado endocervical:** se impone siempre que se sospecha patología endocervical. La toma de biopsia del endocervix debe realizarse con una pequeña cureta. Las hay de diferentes modelos, como la cureta de Kevorkian, que permite obtener buen material para estudio histológico.

3) **Microcolpohisteroscopía (MCH):** el microcolpohisteroscopio de contacto permite la inspección de la superficie entera del trato genital a una magnificación que va de 1:1 a 150, o sea que ofrece una mezcla de la tradicional colposcopia y el examen histológico.

Sólo permite la visualización de las capas superficiales de las células luego de la aplicación de colorantes vitales.

Este método contribuye al manejo conservador del CIN debido a su habilidad para visualizar la unión escamocilíndrica, en especial cuando ésta asciende al canal endocervical, permitiendo localizar el límite superior de la lesión en todos los casos en que el canal está comprometido, dando la topografía exacta de la misma y permitiendo la subsecuente biopsia dirigida.

La MCH es un método simple, atraumático, rápido, realizado en forma ambulatoria, pero requiere un adecuado entrenamiento y experiencia del operador.

Tipificación del ADN viral

Las pruebas de hibridización molecular de los ácidos nucleicos son los únicos métodos capaces de determinar la presencia de HPV y distinguir el subtipo con alta sensibilidad y especificidad, si bien diferente en distintos métodos.

La hibridación del ADN tiene como finalidad descubrir una secuencia de bases en relación a una secuencia de bases conocida, permitiendo la tipificación de los subtipos virales de bajo y

alto riesgo oncológico del papiloma virus humano. Existen distintas técnicas, tales como:

Técnicas blot: Southern blot -Dot blot- Fish o hibridización mediante inmunotransferencia, en las cuales el objetivo es el ácido nucleico del HPV extraído de células rotas.

Hibridización in situ: el objetivo es el ácido nucleico contenido en los núcleos de las células infectadas representadas en un corte incluido en parafina. Permite estudios retrospectivos, pero presenta menor sensibilidad y especificidad que las técnicas blot.

Técnica PCR (polymerase chain reaction): es una técnica de amplificación enzimática de cantidades mínimas de ADN viral. Presenta una amplia sensibilidad, pero requiere una técnica complicada con el riesgo de falsos positivos por contaminación del sistema.

Captura del híbrido: es el método más recientemente aprobado para la hibridización molecular. Utiliza sondas no radiactivas, con amplificación del genoma viral y detección del mismo por quimioluminiscencia

Permite la tipificación de los serotipos más comunes de alto y bajo riesgo y técnicamente es más sencilla y rápida que los otros métodos.

METODOLOGIA EN EL ESTUDIO DE LAS LESIONES CERVICALES Y CONDUCTA FRENTE A ESTAS

La aplicación concertada de los distintos métodos descriptos para el estudio de las lesiones cervicales lleva a la detección de las neoplasias intraepiteliales y de los estadios iniciales del carcinoma permitiendo su tratamiento adecuado con óptimas posibilidades para la paciente. Deben destacarse varios hechos. En primer lugar que la citología exfoliativa y la colposcopia son *métodos convergentes y no excluyentes*; es decir, que su utilización conjunta permite reducir al mínimo los falsos negativos, ya que las posibilidades distintas de ambos métodos hacen que algunos casos que pudieran ser negativos a la colposcopia son detectados por la citología, y a la inversa.

Como ejemplo, de la primera situación se presentan las lesiones endocervicales, inaccesibles a la observación colposcópica y qué, sin embargo, desprenden células que son detectadas por la citología. La situación inversa es la de lesiones muy pequeñas, con escasa descamación celular y citológicamente negativas, pero que resultan sospechosas a la colposcopia y permiten dirigir a ellas la biopsia. Creemos inútil destacar el grave peligro que implican los falsos negativos de los métodos de detección, pues dan al médico y a la paciente una tranquilidad al amparo de la cual avanza el proceso neoplásico su curso biológico, y por esta razón deben extremarse los esfuerzos para reducirlo al mínimo.

En segundo lugar es importante insistir en que la *citología exfoliativa y la colposcopia son métodos de detección, mientras que la biopsia es un método de diagnóstico*. Ello quiere decir que los métodos de detección deben aplicarse en forma masiva a toda la población, aun sin síntomas, mientras que la indicación de la biopsia surge de la sospecha colposcópica o citológica, pero a la vez todo diagnóstico citológico o colposcópico de malignidad debe ser corroborado mediante la biopsia antes de establecer una conducta terapéutica.

Partiendo entonces de la base de la utilización sistemática de la colposcopia y de la citología exfoliativa como métodos de detección precoz del cáncer de cuello uterino en toda la población femenina adulta, una vez por año, planteamos a continuación las distintas situaciones posibles y un esquema de conducta frente a ellas. Naturalmente presentamos un esquema básico general, aunque en algunos casos particulares el proceder podrá adaptarse a estas circunstancias especiales.

Citología y colposcopia

a) **Citología y colposcopia negativas:** Frente a un cuadro citológico normal e imágenes colposcópicas fisiológicas (mucosa original, ectropión, zona de transformación, etc.) la conducta es el control periódico anual. En el caso de procesos inflamatorios o tumores benignos, se efectuará el tratamiento de estos y control.

b) **Citología negativa y colposcopia sospechosa o positiva:** Imágenes colposcópicas anómalas: leucoplasia, puntillado o mosaico con caracteres de sospecha, vascularización anómala, etc.: biopsia dirigida.

c) **Citología sospechosa o positiva y colposcopia negativa:** Se repetirá la citología, y si es nuevamente sospechosa se realizará un raspado endocervical. En caso de que éste sea negativo y se mantenga la sospecha o positividad de la citología, se hará una conización.

d) **Citología sospechosa o positiva y colposcopia sospechosa o positiva:** Biopsia dirigida. La combinación de los métodos llevará entonces al esclarecimiento diagnóstico del caso, que es la base imprescindible para una adecuada conducta terapéutica.

TRATAMIENTO DE LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL

El tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical ha sufrido una gradual evolución en las últimas décadas, debido, por un lado, al mayor conocimiento de la historia natural de estos procesos y, por otro lado, al perfeccionamiento de las técnicas diagnósticas.

Sin embargo existe aún una cierta confusión a la

hora de la elección terapéutica ya que el ginecólogo puede realizar terapéuticas muy radicales para lesiones que no lo justifican, o bien establecer una conducta excesivamente conservadora, lo cual lleva implícito el riesgo de una persistencia o recidiva de la enfermedad.

El tratamiento de la neoplasia cervical intraepitelial escamosa y glandular debe ser adecuada a las necesidades de cada paciente individual y de la lesión en particular.

Existen actualmente dos criterios para el tratamiento del CIN:

- Métodos destructivos locales
- Métodos escisionales

Métodos destructivos locales

La introducción del diagnóstico colposcópico permite definir la topografía de la lesión y la realización de biopsias dirigidas con la caracterización histológica de las mismas.

Si bien los clásicos tratamientos quirúrgicos de la neoplasia cervical intraepitelial brindan excelentes índices de curación, en las últimas décadas se han introducido métodos terapéuticos más conservadores, especialmente útiles en las mujeres jóvenes, grupo etario donde esta patología es relevante.

Estas nuevas técnicas ofrecen la ventaja de ser procedimientos ambulatorios, llevados a cabo sin anestesia o bajo anestesia local, con conservación anatómica y funcional del órgano, por ende de la fertilidad, ofreciendo índices de curación semejantes a la alcanzada con los métodos escisionales, siempre y cuando se realice un correcto diagnóstico preterapéutico y una correcta indicación del método terapéutico.

Por definición, la neoplasia cervical intraepitelial es una enfermedad local que no involucra el estroma ni los linfáticos. El concepto de aplicar un método físico que destruya el epitelio es atractivo, teniendo en cuenta la naturaleza tridimensional de estas lesiones intraepiteliales (ej.: grado de compromiso glandular), como la necesidad de que la zona de transformación entera debe ser destruida, ya que todo el epitelio escamoso de la unión escamocilíndrica puede ser de riesgo en la transformación carcinomatosa.

Estos métodos biosfísicos deberían producir el efecto equivalente a una pequeña escisión cónica del cérvix.

Selección de pacientes: la efectividad de los tratamientos destructivos locales (TDL), dependerá del cumplimiento de estrictos criterios de selección de pacientes tales como:

- Evaluación por expertos colposcopistas
- Visualización completa de toda la zona de transformación (márgenes exocervicales y endocervicales), o sea que la colposcopia sea satisfactoria
- Diagnóstico histológico por biopsia diferida

- Tamaño de la lesión no mayor a 2 cuadrantes (para el uso de la crioterapia)
- Canal endocervical negativo o libre de CIN
- No sospecha de enfermedad invasiva por citología, colposcopia histopatología
- No sospecha de células glandulares atípicas
- Posibilidad de seguimiento adecuado

La ausencia de cumplimiento de estos criterios implicará la realización de un tratamiento escisional.

Los métodos destructivos locales disponibles para el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical son:

- Diatermocoagulación profunda o electrocoagulación radical
- Crioterapia
- Vaporización láser
- Coagulación en frío ("Cold coagulation")

Todos estos métodos producen el mismo efecto y como ya lo mencionamos es imperativo el cumplimiento de los criterios de selección para la aplicación de cada uno de ellos.

Diatermocoagulación radical: históricamente es la técnica destructiva más antigua, desarrollada por el grupo australiano de Chanen y Rome (1983). Su radicalidad demanda el uso de anestesia general o bloqueo regional, aunque Chanen reporta, en 1989, la factibilidad de su ejecución bajo anestesia local.

Técnicamente se utiliza un electrodo aguja para demarcar la zona de transformación a 2-3 mm del área yodo negativa y luego para la destrucción tisular que debe alcanzar 7-8 mm de profundidad, lo que asegura un adecuado tratamiento de los fondos glandulares involucrados por el CIN. Finalmente se aplica hemostasia con un electrodo redondo en toda la superficie del área tratada.

Debe recalcarse que esta destrucción radical no debe ser sustituida por la diatermia superficial o electrocautero, que no garantiza la suficiente destrucción en profundidad.

Crioterapia: ha sido utilizada como tratamiento destructivo local a partir de la década del 70.

Se basa en el congelamiento de los tejidos mediante gases inertes líquidos, como el CO₂ o el N₂O o el nitrógeno líquido, que pueden alcanzar temperaturas inferiores a -100°C. Las bajas temperaturas aplicadas en los tejidos producen necrosis de los mismos por anoxia celular.

Mediante el método de doble congelamiento (freeze-defreeze-freeze), cada uno de ellos de 3 minutos intercalados por un descongelamiento de 5 minutos se obtiene el máximo efecto necrotizante.

El tratamiento es ambulatorio no requiere anestesia y se efectúa mediante criosondas metálicas de dimensiones diversas aplicables a la superficie del cuello. La destrucción tisular llega a 3-5 mm según el gas re-

frigerante utilizado. El porcentaje de fracasos oscila entre 7-14%, cumpliéndose estrictamente los criterios de selección de pacientes. Las complicaciones son poco frecuentes, aunque se verifican abundantes pérdidas vaginales no sanguíneas del área necrosada, la reepitelización se completa en 4 a 6 semanas.

Vaporización láser: el láser de CO₂ puede utilizarse como un método destructivo local (Vaporización láser), o como un método escisional (Conización láser). En casos especiales pueden utilizarse ambos métodos combinados.

El procedimiento se realiza bajo control colposcópico y la vaporización del tejido se logra por coagulación del mismo.

El tratamiento es ambulatorio y bien tolerado con anestesia local. La vaporización láser ofrece el máximo grado de precisión en la destrucción tisular lográndose una profundidad de destrucción que usualmente oscila entre 6-10 mm, según necesidad. La profundidad del cráter logrado puede ser medida con precisión, lo que lo pone en ventaja frente a otros métodos destructivos locales, otra ventaja del método es la posibilidad de vaporización más superficial de eventuales lesiones propagadas a la vagina.

La curación es rápida, con reepitelización del área vaporizada luego de tres semanas. Hay poca necrosis tisular y la secreción postoperatoria es mínima.

Coagulación en frío ("cold coagulation"): el aparato original fue diseñado y usado por Semin para el tratamiento de lesiones benignas y luego aplicado al tratamiento del CIN por Duncan y col., que reportan tasas de éxito del 98%. El nombre "coagulador en frío" en esencia es erróneo, ya que el efecto destructivo del tejido se logra por la aplicación de termosondas de teflón de varios tamaños y formas que son calentadas a temperaturas de 100°C.

El procedimiento es ambulatorio y usualmente no requiere anestesia. La finalidad es la destrucción de toda la zona de transformación, incluyendo el área inferior del endocérvidx. Con este método es imposible cuantificar la verdadera profundidad de destrucción lograda, lo que lo pone en desventaja frente a otros tratamientos destructivos.

Resultados de los tratamientos destructivos locales

El éxito de los métodos de destrucción local en la curación de la neoplasia cervical intraepitelial, basados en la falta de enfermedad persistente o recurrente, es muy similar con las diferentes técnicas, excediendo al 90% de curación y hasta más del 95% en algunas series publicadas.

Estas cifras son comparables a las logradas con métodos escisionales (leep, cono, histerectomía), sin

embargo es imposible comparar los datos de estas dos modalidades diferentes de terapéutica. Las pacientes sometidas a tratamientos destructivos locales representan un grupo muy seleccionado en lo referente a las características de la lesión a tratar (localización, tamaño, etcétera.).

Una "real curación" es considerada cuando a largo plazo haya evidencia que las pacientes tratadas no desarrollen subsecuentemente cáncer invasor. Los métodos destructivos locales son capaces de destruir en profundidad, y existen lesiones que bien seleccionadas pueden curarse con estos procedimientos, en especial con la diatermocoagulación profunda y la vaporización láser, donde la destrucción en profundidad puede ser medida.

También pueden cometerse errores en los procedimientos diagnósticos y en la selección preterapéutica de las pacientes.

Una apropiada destrucción local de lesiones microinvasoras puede subsecuentemente llevar al desarrollo de cánceres invasores. Afortunadamente al presente los casos reportados de invasión posteriores a TDL no son mayores que los hallados luego de métodos escisionales, pero llama la atención sobre la necesidad del control postoperatorio, del estricto cumplimiento de los criterios de selección y de la correcta evaluación y conocimiento de los nuevos métodos terapéuticos antes de su aplicación rutinaria.

Cuando un método destructivo local falla, evidenciado por citología, colposcopia o histología, el siguiente paso debería ser de preferencia un método escisional.

A pesar de estas dificultades, es claro actualmente que con los métodos destructivos locales es posible conservar el cuello uterino anatómica y funcionalmente sin reducir la eficacia de los tratamientos de la neoplasia cervical intraepitelial.

METODOS ESCISIONALES

La histerectomía ha sido durante muchos años el tratamiento de elección para el carcinoma in situ de cuello uterino. En la década del 60 se introdujo la conización mediante bisturi frío y en los 80 la conización láser. Ya en este período, Cartier utiliza las asas de radiofrecuencia para la realización de tratamientos escisionales del CIN, posteriormente difundida a fines de la década del 80 como LEEP o procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa.

Todos estos métodos de tratamiento han puesto en evidencia la posibilidad de obtener excelentes resultados terapéuticos (comparables a la cirugía cruenta), lograr un buen estudio histopatológico de toda la lesión cervical, con la ventaja específica de la conservación anatómica y funcional del cuello uterino.

Conización

Es indiscutido el importante rol de la conización como método diagnóstico y terapéutico de la neoplasia cervical intraepitelial, poniéndolo en ventaja frente a las formas destructivas locales de tratamiento, la posibilidad de realizar un minucioso estudio histológico de la pieza quirúrgica.

Antes del uso sistemático de la colposcopia y la biopsia dirigida, el cono biopsia fue el método estándar de evaluación de las pacientes con citología anormal que no tenían una gruesa lesión cervical. Hoy, sin bien la tecnología diagnóstica más evolucionada ha disminuido su uso, sus indicaciones diagnósticas y terapéuticas están bien definidas.

Técnicamente consiste en extraer un cono con base en el exocervix, centrada en el orificio externo cuyo eje es el conducto endocervical y su vértice el extremo superior de éste. Se obtiene así una pieza quirúrgica que comprende el orificio externo, el exocervix que lo rodea y el endocervix, es decir, todo el sector de mucosa donde topográficamente se encuentran las lesiones intraepiteliales del cuello, con el fin de efectuar el estudio histológico seriado del material obtenido, determinar la extensión de la lesión y detectar la posible invasión.

Es importante destacar que la conización constituye un procedimiento fundamentalmente diagnóstico, aunque también puede ser terapéutico en el caso de que el cono resulte "suficiente" y, por lo tanto, el material que se extrae debe ser tratado con sumo

cuidado durante todo el acto quirúrgico, evitando su atrición, desgarramiento o desprendimiento de los epitelios.

Indicaciones de la conización: se indica la realización de una conización diagnóstica, en los siguientes casos:

- Visualización incompleta de la lesión en sus márgenes exocervicales y endocervicales (colposcopias insatisfactorias)
- Citología endocervical o raspado endocervical positivo, es decir, compromiso del canal endocervical por el CIN
- Lesiones exocervicales muy extensas
- Falta de correlación entre la citología, la colposcopia y la histología
- Sospecha de microinvasión
- Lesiones glandulares del cuello
- Imposibilidad de seguimiento

La conización puede realizarse con bisturí frío, con resección láser CO₂, o más recientemente con resecciones electroquirúrgicas (LEEP), utilizando asas profundas o microagujas.

Es un procedimiento quirúrgico realizado de preferencia en un ambiente quirúrgico con anestesia general o paracervical; en algunos casos requiere hospitalización de la paciente.

La forma del cono puede tener diferencias de acuerdo con la edad de la paciente, ya que los cambios de los límites epiteliales hacen que la topografía de las lesiones sea distinta en las mujeres en edad genital y en la posmenopausia (fig. 21-22). En la mujer joven el cono debe ser preferentemente bajo y de base ancha, comprendiendo una mayor extensión de la zona exocervical que rodea el orificio externo, ya que por el ectropión el epitelio es metaplásico y, por lo tanto, las lesiones displásicas y los carcinomas *in situ* se encuentran preferentemente en esta zona. En la mujer menopáusica el cono, en cambio, debe ser más alargado, pues el entropión del epitelio pavimentoso en la posmenopausia hace que esas lesiones tengan con más frecuencia una localización endocervical.

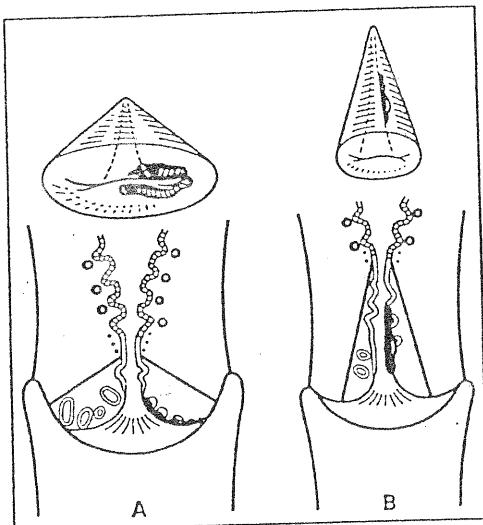


Fig. 21-22. Conización. Extracción de un cono de tejido cervical donde se halla el carcinoma *in situ*. A. En la madurez sexual; B. en la premenopausia y posmenopausia.

Procesamiento del cono

Una vez obtenido el cono debe marcarse, con un punto de hilo, la hora 12 como referencia para determinar la topografía de las lesiones y correlacionarla con las imágenes colposcópicas observadas. El cono se fija en solución de formol al 10%, aunque algunos autores preconizan la fijación en líquido de Bouin. Este último es superior en cuanto a las imágenes histológicas, pero tiene el inconveniente de endurecer mucho la capa fibromuscular del cuello, lo cual dificulta el corte de los tacos en el micrótomo. Una alternativa intermedia es mantener el cono durante una o dos horas en el líquido de Bouin, que fija la superficie del material donde se encuentran las lesiones en

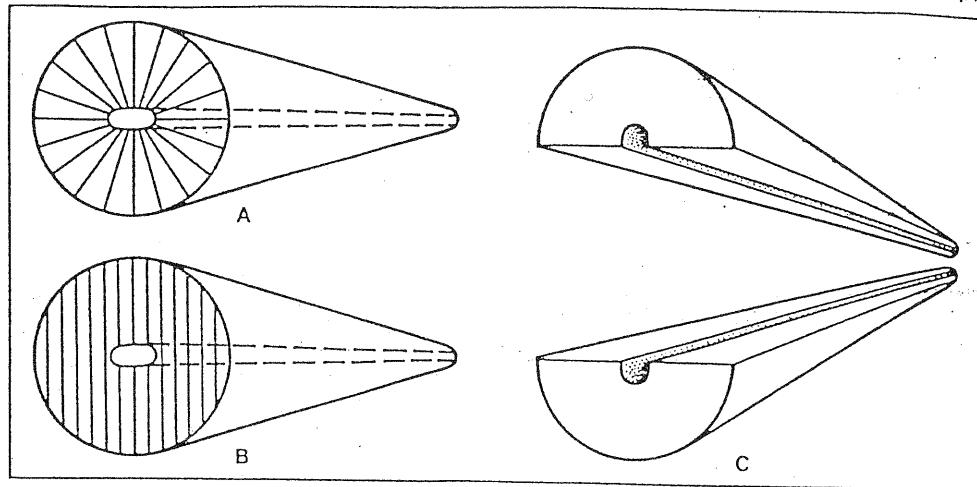


Fig. 21-23. Técnicas de procesamiento del cono. A. cortes radiales; B. cortes paralelos; C. el cuello se corta en dos mitades que se incluyen en su totalidad, efectuándose luego cortes seriados.

estudio, completando luego la fijación en solución formólica.

Hay distintas técnicas y modalidades para el procesamiento histológico del cono, pero todas tienen como objeto obtener el mayor número de secciones histológicas del cuello. Las más frecuentemente empleadas consisten en fragmentar la totalidad del cono en tacos de 2 mm de espesor, que se incluyen en parafina adecuadamente individualizados como para poder reconstruir luego la topografía de las lesiones. Estos tacos pueden ser paralelos entre sí u obtenerse en forma radiada, de acuerdo con la forma de cada cuello en particular. En general, en los cuellos de multiparas con un orificio externo amplio y trasversal, los cortes paralelos, normales a la superficie de la mucosa son los que permiten una mejor orientación, mientras que cuando el orificio externo es puntiforme, se adaptan mejor los cortes radiados. El número de tacos varía conforme al volumen del cuello, entre 15 y 20, pero debe recordarse que la totalidad de éste debe ser procesada, haciendo todos los tacos posibles; de ellos, una vez incluidos en parafina, se practican secciones seriadas. Otros autores preconizan cortar el cono en dos mitades a lo largo del conducto endocervical, las que se incluyen en bloque en parafina, efectuándose sobre ellas las secciones seriadas (fig. 21-23).

PROCEDIMIENTO DE ESCISION ELECTROQUIRURGICA CON ASA (LEEP)

La escisión electroquirúrgica es una nueva modalidad terapéutica usada para erradicar la neoplasia in-

traepitelial cervical. El generador de electrotirugía utilizado es una unidad de alto poder y voltaje que provee una corriente de *radiofrecuencia* de alta frecuencia y baja intensidad, a diferencia del bajo voltaje, baja frecuencia y alta intensidad de corriente provista por las fuentes de electrotirugía clásicas.

La aplicación de esta corriente eléctrica a través de un electrodo fino, produce vaporización del tejido con efecto de corte y coagulación simultánea, con mínimo daño térmico.

Se utiliza un electrodo en forma de aguja o un asa curva para escindir las áreas anormales. Los electrodos están hechos con alambres de tungsteno de 0,2 mm, de diferentes tamaño y configuración.

El tipo e intensidad de la corriente son controlados por el generador de electrotirugía y la activación de la misma es manejada por el operador usando un pedal o un botón ubicado en la pieza manual. Usualmente se utiliza a un voltaje constante, una mezcla de corte y coagulación para obtener un aceptable espécimen para estudio histopatológico, a la vez que se obtiene buen control del sangrado.

Existen dos modalidades de uso:

- La escisión amplia de la zona de transformación (LLETZ)
- La escisión cónica o conización con LEEP

La escisión del epitelio cervical anormal con asa diatérmica se inició en Europa con Cartier y Coupez (1981), quienes utilizaban asas pequeñas para remover en sucesivos pasajes el tejido cervical anormal para estudio histológico.

Los nuevos diseños de mayor tamaño, desarrollados en Inglaterra por Prendiville, Cullimore y

Norman usan modernos generadores de electrocirugía que permiten la remoción de toda la zona de transformación cervical en una sola pieza (Lletz), equivalente a la realización de una conización.

Si bien los resultados obtenidos fueron muy buenos, permitiendo además el diagnóstico de microcarcinomas no sospechados con la metodología diagnóstica clásica (ciitológia, colposcopia y biopsia), presentaba el inconveniente de la extirpación innecesaria de grandes áreas de tejido sano, en especial estroma cervical. Con posterioridad se diseñan en Estados Unidos asas de pequeño tamaño, de tal forma que las resecciones cervicales pueden adecuarse en cada caso luego del examen colposcópico adecuado.

Este procedimiento presenta las siguientes ventajas:

1. Realización ambulatoria, con anestesia local.
2. Pocas complicaciones: las cifras de hemorragias reportadas no superan 7-10% y en la mayoría de los casos no requieren ningún tratamiento. Sólo 1-2% de las pacientes pueden requerir alguna medida como el taponaje o cauterización del lecho quirúrgico. El índice de estenosis cervical es bajo, lo que facilita el seguimiento posquirúrgico del SIL.
3. La pieza quirúrgica puede ser evaluada histopatológicamente, confirmando la ausencia de invasión, esto es una gran ventaja al compararlo con los TDL.
4. La pieza es procesada igual que un cono. El daño térmico de los bordes es mínimo, no creando problemas al patólogo.
5. El costo del aparato es razonable y la técnica fácil de aprender.
6. El procedimiento puede ser llevado a cabo en una primera visita "Ver y Tratar" (see and treat) minimizando el número de visitas médicas que la paciente debe realizar. Esta modalidad, utilizada en países anglosajones, tiene la desventaja del sobretratamiento al obviar la correcta evaluación diagnóstica preterapéutica, por lo cual no se ha impuesto en nuestro medio.

Técnica

La técnica de la escisión es relativamente simple, se delinea el área de anormalidad bajo control colposcópico, se inyecta el anestésico local combinado con un vasoconstrictor en cuatro puntos (horas 12, 6, 3 y 9). Se selecciona el asa a utilizar de acuerdo al tamaño del área a escindir, se introduce el asa habitualmente lateral a la lesión en hora 3 o 9 y se avanza a una profundidad de 7-10 mm. Se moviliza el asa transversalmente de derecha a izquierda o viceversa. El cráter o herida resultante se coagula con un electrodo esférico. La otra modalidad de utilización de la radiofrecuencia es la resección cónica del cue-

llo o cono LEEP. Las lesiones que penetran profundamente al canal endocervical, requieren más de una pasada con asas o la escisión cónica o cilíndrica del canal endocervical utilizando el electrodo aguja.

Este procedimiento puede realizarse en forma ambulatoria, aunque es de preferencia su ejecución en un ambiente quirúrgico con anestesia local o general. Se talla el cono con el electrodo aguja a una profundidad de 15 mm o más si fuera necesario, completada la incisión se secciona el vértice con bisturí frío, lo que evita el daño térmico a este nivel para su evaluación histológica.

El lecho cruento se fulgura con electrodo esférico.

En ambas modalidades (Lletz o cono), la cicatrización ocurre en 3 semanas, advirtiendo a la paciente sobre la posibilidad de pequeñas pérdidas hemáticas y la indicación de no mantener relaciones sexuales ni duchas vaginales ni uso de tampones por dicho periodo.

La desventaja del LEEP es posiblemente su abuso, ya que es una técnica relativamente simple y puede ser usada como "protección" ante una interpretación diagnóstica colposcópica errónea, asegurándose la ausencia de enfermedad invasora.

Es importante destacar que la utilización del asa diatérmica no reemplaza a una correcta triada diagnóstica, y debe ser usada luego del examen citológico, colposcópico y de la realización de biopsias dirigidas.

Hoy, con la moderna tecnología el tratamiento de la neoplasia cervical intraepitelial de alto grado de preferencia debe ser escisional, eligiéndose cada modalidad (asa de leep, conización quirúrgica, conización leep), basándose en las características de la paciente, la anatomía del cuello, y el tamaño y ubicación de la lesión. Esto último sólo lo sabremos aplicando una metodología diagnóstica estricta.

Seguimiento posterapéutico

Las pacientes tratadas por una neoplasia intraepitelial cervical, en especial si es de alto grado, requieren un estricto control posterior al tratamiento, que consiste en el examen citológico y colposcópico cada 4 meses el primer año, y cada 6 meses el segundo año, para luego pasar a controles anuales.

Ante anomalía citológica y/o colposcópica se procederá al estudio histopatológico, o sea la realización de biopsias exocervical y endocervical.

Es importante recordar que el SIL puede ser multifocal, puede coexistir con una invasión mínima del estroma en otros puntos del exocervix y endocervix, y que los tratamientos utilizados no son radiccales, y en consecuencia existe la posibilidad de persistencia o recidiva de la enfermedad, que deben detectarse tempranamente a través del correcto seguimiento.

SIL de bajo grado. Seguimiento o tratamiento

Hay consenso general, basado en evidencias clínicas y de laboratorio, sobre el hecho de que el carcinoma invasor escamoso de cuello uterino se origina en lesiones precursoras intraepiteliales, siendo la neoplasia intraepitelial de alto grado un verdadero precursor, que requiere siempre tratamiento.

Existe mayor controversia respecto al manejo de las lesiones de bajo grado. Algunos piensan que son lesiones benignas que raramente progresan a lesiones de alto grado o cáncer invasor, mientras que otros la consideran como una neoplasia cervical inicial.

Esta controversia surge del análisis de los diferentes estudios longitudinales de seguimiento de pacientes que han abordado el problema de la *regresión, persistencia o progresión* de las lesiones precursoras, es decir, la *historia natural del SIL*.

Estos estudios se basaron en el seguimiento citológico, colposcópico y/o histológico solos o combinados, de las lesiones intraepiteliales del cuello, evidenciando un alto porcentaje (50-60%) de remisiones espontáneas del SIL de bajo grado.

Existen por lo tanto dos tendencias, el no tratar el SIL de bajo grado, o el tratar todas las lesiones.

Los argumentos a favor del seguimiento se basan en la baja tasa de progresión del SIL de bajo grado, de tal manera que el daño potencial de los tratamientos superaría el riesgo de cáncer.

Los argumentos a favor del tratamiento hacen hincapié en la efectividad, inocuidad y seguridad de los tratamientos conservadores del SIL, y sobre todo a la ausencia de disponibilidad en la clínica diaria de marcadores de progresión, que puedan definir el riesgo de transformación del SIL de bajo grado en cada caso.

En efecto, existen marcadores pronósticos clínicos y biológicos, cuya presencia puede inclinar la decisión hacia el tratamiento o el seguimiento de lesiones, tales como:

Marcadores clínicos

Edad de la paciente (mayor regresión en mujeres menores de 30 años)

Hábito de fumar.

Promiscuidad sexual

Otras enfermedades de transmisión sexual (HIV, herpes, clamidias)

Inmunosupresión (HIV, pacientes trasplantadas, tratamientos inmunosupresores)

Marcadores biológicos

Existen algunos de valor, como la determinación del tipo viral, y otros utilizados en investigación clínica, como la determinación de la ploidía, estado inmunitario, rol de las vitaminas y citoquinas

El seguimiento del SIL de bajo grado, debe basarse en tres pilares fundamentales

- El conocimiento de la historia natural de la enfermedad.
- Diagnóstico adecuado.
- Características de los pacientes.

Debiendo cumplirse con ciertos requisitos tales como posibilidad de seguimiento, aceptación por parte de la paciente de un seguimiento adecuado, ausencia de elementos diagnósticos y epidemiológicos de riesgo, y sobre todo contar con una citología, colposcopia y anatomía patológica confiables, tanto en la etapa de diagnóstico inicial como en el seguimiento de las lesiones.

La falta de cumplimiento de estos requisitos, implicaría la decisión terapéutica.

A pesar de las dos tendencias referentes al manejo de las lesiones intraepiteliales cervicales de bajo grado, en la actualidad no existen elementos científicos suficientes que avalen una u otra conducta.

LESIONES GLANDULARES DEL CUELLO UTERINO

En el pasado el adenocarcinoma *in situ* (ACIS) de cuello uterino fue considerada una lesión rara. Más recientemente su presentación, diagnóstico, historia natural y manejo terapéutico están mejor definidos.

El reciente interés en las lesiones glandulares se debe a un incremento en el número de mujeres en quienes se diagnostica adenocarcinoma de cuello y sus precursores glandulares.

Las series publicadas entre los años 1950 y 1960 reportaban un 95% de cánceres escamosos y sólo un 5% de adenocarcinomas. A partir de la década del 70 las cifras se modifican representando el adenocarcinoma entre el 10 al 15% de los cánceres invasores del cuello uterino.

Si bien se cree que este incremento es sólo relativo por el descenso de la incidencia del cáncer escamoso detectado por campañas de pesquisa y tratado exitosamente, existen evidencias de un aumento real, en especial en mujeres jóvenes menores de 35 años.

Nomenclaturas

La primera comunicación referente a la existencia de lesiones precursoras del adenocarcinoma fue hecha por Helpern en 1952, quien describió células endocervicales atípicas con arquitectura normal de las glándulas, adyacentes a focos de adenocarcinomas invasores. Subsecuentemente, Friedell y McKay describen los signos histológicos del adenocarcinoma *in situ* (ACIS).

Diferentes autores han documentado, además, lesiones glandulares de menor grado que el ACIS, cuya definición y nomenclatura han variado a través de los años.

Desde la inicial denominación de displasias glandulares, leves, moderadas e intensas, propuestas por

Van Room en 1983, se pasó por el término de neoplasia glandular intraepitelial, propuesta en 1986 por Gloor, siguiendo la clasificación de Richart para las lesiones escamosas. Más recientemente, en 1992, se homologan las lesiones glandulares al Sistema Bethesda, definiéndolas como lesiones glandulares intraepiteliales de alto y bajo grado (Low GIN; High GIN).

En forma similar a las lesiones intraepiteliales escamosas del cuello uterino (SIL), la neoplasia glandular intraepitelial parece formar un espectro de lesiones que van desde las formas más leves a severas, habiéndose reportado casos de progresión del ACIS a adenocarcinoma invasor. Hay claras evidencias que indican que el ACIS es un precursor del adenocarcinoma invasor, tales como:

Edad de presentación: el ACIS ocurre 10 a 15 años antes que el adenocarcinoma invasor (asociación temporal).

Coexistencia histológica de adenocarcinoma invasor y adenocarcinomas *in situ* (asociación espacial).

Antecedentes de atipias citológico-glandulares, en mujeres en quienes se diagnosticó adenocarcinoma invasor.

Rol de virus HPV: desde los trabajos de Tase (1989) hasta los más actuales, se muestran los mismos subtipos virales 16 y 18, presentes en el adenocarcinoma *in situ* y en el adenocarcinoma invasor, y en menor porcentaje en las displasias glandulares de menor grado.

Existen, sin embargo, pocos datos que sustenten el rol de lesiones precursoras para las anormalidades glandulares de bajo grado.

Diagnóstico

Existen varios obstáculos que hacen que el diagnóstico de las lesiones intraepiteliales glandulares sea más difícil que en las lesiones preinvasoras escamosas.

El adenocarcinoma *in situ* es usualmente diagnosticado en forma incidental durante la investigación de una neoplasia intraepitelial pavimentosa, o durante un estudio citológico de rutina, por la presencia de células glandulares atípicas. La incidencia de atipia endocervical en extendidos citológicos de rutina es según los datos de Golfo y Bell de un 0,5%.

Un hecho a destacar dentro de la metodología diagnóstica es la falta de expresión colposcópica. La apariencia al colposcopio, del ACIS y aun del adenocarcinoma invasor inicial es muy sutil y muchas veces subvalorada.

Se debe tener presente la posibilidad de que junto a una lesión escamosa de alto grado puede existir un componente glandular, siendo necesaria gran atención en los detalles colposcópicos tales como gran extensión superficial de lesiones típicas de SIL, epi-

telio atípico glandular con fusión de papilas o excrecencias papilares, vascularización arborescente o grandes orificios glandulares abiertos en la zona de transformación.

El informe citológico de anormalidad de células glandulares merece un abordaje diagnóstico agresivo que incluye a la colposcopia, la biopsia exocervical y endocervical, la microcolpoohisteroscopia y la *corionización diagnóstica*. A pesar de que la biopsia pueda revelar epitelio glandular maligno, se requiere de una biopsia ampliada para descartar invasión estromal y para hacer el diagnóstico definitivo de adenocarcinoma *in situ*.

Se recomienda la realización de un cono diagnóstico amplio, de preferencia de forma cilíndrica, lo que permitirá el estudio de toda la extensión del canal endocervical.

La resección con LEEP ha sido propuesta en los últimos años como una alternativa diagnóstica, pero los datos actuales no son buenos respecto a su eficacia en el manejo de las lesiones glandulares. La fragmentación de la pieza y el artefacto térmico dificulta el correcto estudio de los márgenes y la detección de invasión.

El diagnóstico histológico seriado de la pieza de corionización será de gran valor, requiriéndose de patólogos con experiencia en el manejo de estas lesiones.

En las lesiones glandulares de alto grado o ACIS, los hallazgos histológicos suelen ser concluyentes. En las de bajo grado, existe un espectro de lesiones que puede conducir a errores.

Histológicamente, las lesiones de alto grado presentan pérdida de la polaridad, mayor tamaño nuclear, pleomorfismo, anisocariosis, actividad mitótica, reducción de la mucina citoplasmática y estratificación.

Las lesiones glandulares de bajo grado presentan igualas cambios pero menos marcados.

Tratamiento

La topografía del adenocarcinoma *in situ* es importante tanto en la detección, en el manejo y en el seguimiento.

En la mayoría de los casos el ACIS compromete la superficie de las glándulas endocervicales, como el fondo de las criptas glandulares de la zona de transformación (ZT).

Frecuentemente es *multifocal*, presentándose como lesiones grandes confluentes y geográficas que comprometen todo el endocérvid, o como lesiones islas (*skip lesion*), a diferentes alturas del canal endocervical, sin continuidad con la zona de transformación. Es frecuente la asociación o coexistencia de lesiones intraepiteliales escamosas, que deben ser distinguidas de la neoplasia glandular.

El manejo terapéutico de las lesiones glandulares de bajo grado es controversial, siendo necesario el diálogo multidisciplinario entre el clínico, el citólogo

y el patólogo, antes de decidir la conducta terapéutica en cada caso. Podría considerarse la escisión con LEEP, con las reservas que este método tiene en el manejo de las lesiones glandulares.

En el *adenocarcinoma in situ*, el tratamiento de elección es la histerectomía total. Sin embargo, existen reportes más recientes referentes al uso de la conización terapéutica, como una opción de tratamiento en mujeres con deseos de fertilidad, siendo condición el correcto estudio histopatológico de la pieza de conización que asegure márgenes libres no involucrados por ACIS.

La conización con márgenes negativos, de todas formas no garantiza la ausencia de lesión residual, por lo cual en estas pacientes se requiere un estricto seguimiento posterapéutico.

MICROCARCINOMA

Desde la introducción del concepto de "*microcarcinoma de cérvix*" en 1947 por Mestwerdt, han habido desacuerdos en cuanto a su definición anatopatológica, las implicancias clínicas y la conducta terapéutica a seguir en las pacientes portadoras de esta patología.

Conceptualmente el microcarcinoma se define como una verdadera neoplasia, pero con tamaño suficientemente pequeño, como para no dar metástasis y comportarse como una enfermedad local, por ende la terapéutica a aplicarse debe ser local o conservadora.

El principal problema fue la falta de definición que fije las medidas de sus límites máximos, y establezca la importancia de otros parámetros histológicos.

Originalmente, se estableció un máximo de invasión de 5 mm desde la membrana basal para definir al microcarcinoma, sugiriéndose que podrían ser posibles de tratamientos menos radicales que el usado en el cáncer invasor del cuello.

Posteriormente fueron incluidos otros criterios histopatológicos en la definición de esta entidad, tales como la extensión horizontal o en superficie (largo y ancho), el volumen tumoral, la invasión linfovascular, y al tipo de crecimiento invasivo en el estroma.

Nomenclatura

En 1961, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) introduce el Estadio Ia de cáncer de cuello como "invasión inicial del estroma" sin dar claras definiciones patológicas sobre la extensión de la invasión. Esta clasificación fue modificada en 1971, adicionando el "cáncer oculto" a la "invasión inicial del estroma" en el estadio Ia, hecho modificado nuevamente por la FIGO en 1974, cuando el "cáncer oculto" fue incluido en el Estadio Ib.

En 1974, la Sociedad de Ginecología Oncológica Americana (SGO) define al microcarcinoma (MIC), como toda lesión con una profundidad de invasión de 3 mm o menos, medida desde la base del epitelio y sin invasión linfovascular.

En 1978, la Sociedad Japonesa de Obstetricia y Ginecología (SOGO) define al Estadio Ia del cervix como aquél carcinoma epidermoide con una profundidad de invasión de 3 mm o menos medida desde la membrana basal del epitelio superficial, excluyendo aquellas lesiones con crecimiento confluyente o embolias linfovasculares.

Autores europeos como Burghardt, Holzer y Lohe, proponen el concepto de "volumen tumoral" como un método más fidedigno para definir el Estadio Ia de cáncer de cuello, diferenciándose entre "invasión estromal inicial" y "microcarcinoma". En 1978 describen a la invasión inicial del estroma como aquella lesión que presenta proyecciones aisladas del tumor en el tejido subepitelial y al "microcarcinoma" como aquel carcinoma que puede ser medido en tres dimensiones: un máximo de 10 mm en ancho y en largo y una profundidad de invasión no superior a los 5 mm.

En 1985, el Comité Oncológico de la FIGO redefine al Estadio Ia, como aquél carcinoma preclínico del cérvix diagnosticado sólo por el microscopio, subdividiéndolo en Estadio Ia₁ o "invasión estromal microscópica mínima" y Estadio Ia₂ o tumor con una profundidad de invasión de 5 mm o menos medida desde la base del epitelio y una extensión superficial de hasta 7 mm.

En 1994, en Montreal, la FIGO modifica al Estadio Ia del cáncer de cuello definiendo al Estadiola, como aquél con invasión estromal mínima no mayor de 3 mm de profundidad y 7 mm de extensión y al Estadio Ia₂ como aquellas lesiones de 3 a 5 mm de invasión en profundidad y no mayor a 7 mm en superficie. El compromiso vascular o linfático, no altera la clasificación.

De este modo, la FIGO se aproxima en su estadio Ia₁ a la definición "MIC" de la Sociedad de Ginecología Oncológica Americana, y con el Estadio Ia₂ de la Sociedad Japonesa de Ginecología, basándose en la baja o despreciable frecuencia de difusión ganglionar en los casos con invasión estromal de hasta 3 mm.

Este hecho es relevante en la elección de la terapéutica más adecuada, ya que la gran variedad de opiniones respecto a los criterios diagnósticos ha llevado a la realización de tratamientos muy diferentes, que imposibilitan obtener conclusiones comparables entre distintas publicaciones.

La dificultad en la evaluación patológica, por otro lado, ha sido ejemplificada en un estudio realizado por el Grupo Oncológico Ginecológico (GOG) americano, donde de la revisión de 256 preparados histológicos de pacientes con diagnóstico de

microcarcinomas, sólo 133 fueron ratificados por los patólogos de referencia, más del 50% de los casos fueron rechazados por falta de evidencia de invasión o por invasión mayor de 5 mm.

Clinica

La incidencia de microcarcinoma, en relación con el total de carcinomas invasores, tiene valores disímiles según diferentes publicaciones, probablemente debido a diferencias de criterios en la definición de esta entidad.

El análisis de los datos estadísticos más numerosos muestran una incidencia que oscila entre el 4 y el 8%.

La edad promedio de presentación es de 45 años, sin embargo el análisis de las publicaciones más recientes muestra una tendencia de aparición en mujeres más jóvenes; hecho similar al observado en las lesiones intraepiteliales cervicales, lo cual nos obligaría a realizar tratamientos más conservadores sobre todo en aquellas pacientes con deseos de fertilidad o portadoras de lesiones con factores pronósticos favorables.

Desde el punto de vista clínico, el microcarcinoma de cuello en un gran porcentaje de pacientes, es asintomático, pudiendo presentar en algunos casos metrorragia, en particular sinusorragia o flujo sanguinolento.

Este carácter asintomático de la lesión, hace que su detección deba realizarse a través de los métodos de detección del CIN, tales como la citología y la colposcopia.

Detección del microcarcinoma

Detección citológica

Las cifras reportadas de concordancia citohistológica en el diagnóstico de microcarcinoma han sido variadas, considerando la mayoría de los autores que ésta no supera el 30-40%

La predicción citológica del microcarcinoma tiene valor limitado. Sin embargo se han descripto signos citológicos sugestivos de microinvasión tales como diátesis tumoral, agregados celulares sincicoides, cromatina de distribución irregular y nucleolos prominentes.

Si bien en una primera etapa se consideró que las características citológicas resultaban concluyentes para predecir el grado de invasión, en el momento actual no constituye un parámetro de valor confiable. La citología es útil para "detectar" la malignidad, pero no para determinar la posible invasión y su profundidad.

Colposcopia de la microinvasión

El valor de la certeza diagnóstica de la colposcopia en la predicción de la microinvasión tampoco es muy elevada, variando en porcentaje según los diferentes autores, estando fuera de discusión el valor del método para la obtención del material adecuado a través de la biopsia dirigida bajo control colposcópico.

De todas formas, diferentes publicaciones destacan la compatibilidad de ciertas imágenes o signos colposcopicos que podrían alertarnos en la evolución de la *zona de transformación* anómala como portadora de invasión incipiente, tales como:

- Extensión progresiva de las lesiones
- Superficie irregular
- Color blanco amarillento
- Mosaicos, puntillados y leucoplasias irregulares.
- Sangrado fácil
- Irregularidades vasculares, que afectan la forma, el tamaño, el curso y el calibre de los vasos.

En conclusión, dentro de la metodología diagnóstica, la citología y la colposcopia son dos métodos complementarios en la detección y la orientación diagnóstica del microcarcinoma.

A través de la colposcopia obtenemos la biopsia dirigida del área cervical de mayor sospecha para su estudio histológico; sin embargo, la simple toma de biopsia es insuficiente como único diagnóstico de esta entidad, aceptándose que el diagnóstico de microinvasión debe realizarse luego del estudio cuidadoso de la pieza de conización que permitirá, además, definir los factores pronósticos histológicos del microcarcinoma, fundamentales para la elección de una terapéutica individualizada para cada caso.

Factores de riesgo histológico en el microcarcinoma

Profundidad de invasión

Definida en la última clasificación de la FIGO como de 5 mm, medida desde la base del epitelio superficial o glandular.

La determinación de la profundidad de invasión límite para considerar la lesión como microinvasora, tiene relación directa con la frecuencia de metástasis en los ganglios linfáticos pelvianos. El riesgo de metástasis ganglionares en pacientes con infiltración en profundidad de hasta 3 mm es despreciable, mientras que dicha frecuencia aumenta en aquellos tumores con invasión de 3,1 a 5 mm.

La profundidad de invasión se correlaciona además con el compromiso de los espacios linfo-

vasculares y con el patrón confluyente de invasión de la lesión. La mayoría de los autores coinciden en que esta relación es estadísticamente significativa.

De la misma manera, el riesgo de recurrencia como cáncer invasor es mayor en aquellos tumores de 3,1-5 mm (tabla 21-1).

Compromiso del espacio linfovascular

La correlación entre el compromiso del espacio linfovascular por células tumorales en el tumor y la frecuencia de metástasis ganglionares es indiscutida en el cáncer invasor. Este hecho es más discutido en los tumores de menos de 5 mm.

Los datos de la literatura demuestran que el compromiso linfovascular parecería ser un factor de riesgo de metástasis ganglionares y recurrencias, aunque dada la baja incidencia de metástasis ganglionar y recurrencias en el microcarcinoma, es difíciloso definir un significativo impacto de la invasión linfovascular en la difusión linfática pélviana y en las recurrencias.

Igualmente este parámetro histológico debe ser considerado en la decisión terapeútica de las pacientes.

Volumen Tumoral

Autores europeos como Burghardt, Holzer y Lohe afirman que el volumen del tumor tiene más importancia que la profundidad de invasión como factor pronóstico de esta entidad, definiéndose al microcarcinoma con diferentes volúmenes (420 mm³ para Burghardt; 500 mm³ para Lohe).

La realización de 60-70 cortes histológicos por cono, permitiría calcular fehacientemente el largo por ancho por profundidad de toda lesión y definir el volumen. Esto ocasiona dificultades técnicas y económicas, siendo pocos los laboratorios de patología capaces de tal esfuerzo, por lo cual la definición del volumen es difícilosa en la práctica diaria.

Tipo de infiltración y confluencia

Diferentes patrones de invasión han sido descriptos, como el cordonal sólido, spray, brote macizo o invasión en punta.

La confluencia de las masas celulares invasoras es otro parámetro inicialmente utilizado para distinguir cáncer microinvasor y carcinoma invasor oculto. Dicho parámetro perdió valor en los últimos años, aceptándose que la invasión confluyente en el cáncer de menos de 5 mm es cuestionable como factor pronóstico de valor.

Bordes de la pieza de conización

El estudio de los bordes es otro de los criterios de valor para determinar la terapia apropiada en cada

paciente, ya que la existencia de bordes positivos del cono se asocia con mayor posibilidad de cáncer invasor en la pieza quirúrgica. Muchos autores proponen la realización de tratamientos radicales en las pacientes que presentan bordes del cono dudosos o positivos.

Metástasis ganglionares

La determinación de la cifra real de ataque ganglionar en la enfermedad microinvasora ha sido dificultosa.

Este hecho ha sido críticamente estudiado, determinándose que la frecuencia real puede estar falsamente incrementada si se realizan linfadenectomías sólo en los casos más avanzados, o ser falsamente menores como consecuencia de disecciones linfáticas incompletas por parte del cirujano o estudio patológico incompleto por parte del patólogo.

La mayoría de las publicaciones incluyen un relativo bajo número de pacientes, lo cual dificulta obtener conclusiones valideras. Algunos autores han utilizado recopilaciones de datos de diferentes centros para obtener mejores conclusiones, pero la comparación de las diferentes series publicadas es dificultosa por falta de uniformidad de criterios patológicos y clínicos en la definición del Estadio Ia, y las diferentes terapéuticas quirúrgicas empleadas.

Las tablas 21-1 y 21-2 resumen los datos de metástasis linfáticas y recurrencias según la profundidad de invasión. Con profundidad de invasión hasta 1 mm, la incidencia de metástasis linfáticas es prácticamente cero.

En los tumores de hasta 3 mm de invasión la incidencia promedio de ganglios comprometidos es de 0,3% y la recurrencia de 0,2%.

Con profundidad de invasión estromal de 3,1 a 5 mm la cifra de ataque ganglionar varía de 0% a 13,3% con una incidencia promedio de metástasis ganglionares de 7,4% y un índice promedio de recurrencia como cáncer invasor del 5,4%.

Tratamiento

Diversos tratamientos, incluyendo la conización, hysterectomía, hysterectomía radical y combinación de cirugía y radioterapia, fueron utilizadas en el manejo terapéutico del carcinoma microinvasor de cuerno uterino, dependiendo de la decisión individual del médico o del centro tratante.

En general, en las últimas décadas ha habido un incremento de cirugías conservadoras, con un aumento en el uso de la conización, influenciando en ello la definición del MIC por parte de la Escuela Americana, es decir los tumores de menos de 3 mm de invasión sin invasión, linfática y vascular, donde la posibilidad de difusión ganglionar y recurrencias son muy bajas.

Por el contrario, las pacientes con tumores de 3,1-5 mm de profundidad tienen un significativo mayor riesgo de metástasis ganglionares (0%-13%) y recidivas como cáncer invasor (0%-9,4%), por lo cual deberían ser tratadas con terapias más radicales. La invasión linfovascular en este grupo de pacientes (3-5 mm) también debe considerarse un predictor pronóstico desfavorable.

Basándose en los datos de la literatura, aquellas pacientes que cumplen el concepto MIC de la Sociedad de Ginecología Oncológica Americana; o Estadio Ia₁ de la clasificación FIGO del año 1994 (P.I. hasta 3 mm; no ILV) pueden ser tratadas en forma conservadora con conización en aquellas mujeres jóvenes con deseos de fertilidad, o hysterectomía abdominal o vaginal en aquellas con paridad cumplida.

La presencia de embolias linfovasculares en tumores de menos de 3 mm (Ia₁) implicaría la necesidad de conocer el estado ganglionar pelviano, por lo cual se realizará linfadenectomía pelviana asociada a una hysterectomía abdominal, o linfadenectomía por vía laparoscópica asociada a la conización o hysterectomía vaginal.

Las pacientes Estadio Ia₂ (P.I. 3-5 mm y/o ELV positivas) son pasibles de tratamientos más radicales, hysterectomía extrafacial más linfadenectomía pelviana, hysterectomía radical modificada con linfadenectomía pelviana, o eventual hysterectomía radical, lo cual además permitiría la valoración de los parametros, parámetro no muy estudiado en la enfermedad microinvasora.

CARCINOMA INVASOR DE CUELLO UTERINO

El cáncer de cuello uterino es una enfermedad que puede ser prevenida, ya que está precedida por largos períodos de lesiones preinvasoras, las cuales pueden ser diagnosticadas por medio de citología y colposcopia, y tratadas con mucha efectividad. A pesar de estas características es el cáncer genital femenino más común en nuestro país, presentándose frecuentemente en estadios avanzados, con alta tasa de mortalidad.

En las naciones desarrolladas, si bien no está eliminado totalmente, la incidencia de carcinoma invasor ha disminuido significativamente en las dos últimas décadas, acompañado de un aumento de diagnóstico de lesiones precoces conducentes a una mejor tasa de sobrevida. En teoría, éste sería un cáncer erradicable.

La precocidad del inicio de las relaciones sexuales y el mayor número de parejas sexuales son un factor de riesgo, siendo dos veces mayor para las mujeres cuya primera relación sexual tuvo lugar entre los 14 y 15 años, comparada con aquella de más de 20 años.

El hábito de fumar es un factor de riesgo especialmente en mujeres portadoras de HPV 16 y 18. Algunos carcinógenos presentes en el humo del cigarrillo se han detectado en el moco cervical de fumadoras, pudiendo actuar estos componentes como cocarcinógenos.

Algunos estudios han sugerido que este tumor es más frecuente en las que usan anticonceptivos ora-

Tabla 21-1. Incidencia de metástasis ganglionares

REFERENCIA	PROFUNDIDAD DE INVASIÓN (mm)			
	< 0 = a 1 mm (%)	< 0 = 3 mm (%)	3,1-5 mm. (%)	< 0 = 5 mm (%)
Averette y col. (198 ptes.)	0			3,5
Sedlis y col. (132 ptes.)		0	0	0
Van Nagel y col. (495 ptes.)		0,003	8,2	1,8
Creasman y col. (84 ptes)		0	9,4	3,6
Simon y col. (69 ptes.)		0	3,9	1,5
Maiman y col. (95 ptes.)	0	1,5	13,3	5,3
Tsukamoto y col.				1,4
Sevin y col. (110 ptes.)		0	5,6	1,8
Total	0 (0/166)	0,3 (2/743)	7,4 (18/243)	2,2 (28/1.257)

Tabla 21-2. Microcarcinoma recurrencias como cáncer invasor

REFERENCIA	PROFUNDIDAD DE INVASIÓN (mm)		
	< 0 = a 3 mm. (%)	3,1-5 mm. (%)	< 0 = 5 mm. (%)
REVIEW	0,2 (1/513)	5,4 (9/116)	1,5 (10/677)

les, sin embargo puede existir confusión para interpretar estos datos, como la no utilización de anticonceptivos de barrera, como el preservativo, estando estas mujeres más expuestas a las enfermedades de transmisión sexual y el HPV, el cual está muy relacionado con el cáncer cervical invasor.

Los grupos sociales más expuestos son los de bajos recursos socioeconómicos y por ende culturales, por ser en ellos más común la infección genital, la promiscuidad, el inicio sexual precoz, etcétera.

Como podemos observar existe una llamativa relación entre los factores epidemiológicos del cáncer de cuello uterino y el de la infección por HPV, que junto con el desarrollo biológico en el epitelio cervical lo separan de una interpretación de mera coincidencia y lo asocian en condiciones propicias con su génesis.

Anatomía patológica

Con el nombre de carcinoma cervical se agrupan los tumores epiteliales de carácter maligno que se desarrollan en el cuello uterino, desde el *orificio interno hasta la inserción vaginal*.

Macroscopia

El carcinoma del cuello uterino se presenta macroscópicamente como un tejido blanquecino, blando y friable, sanguíneo al contacto.

A. Según su forma de crecimiento se los divide en (fig. 21-24):

a) *Exofítico*. Cuando crece a partir del plano de la mucosa, constituyendo una masa saliente de

superficie mamelonada e irregular aspecto de "coliflor", generalmente ulcerada.

b) *Endofítico*. La neoplasia se desarrolla hacia la profundidad; la necrosis y la posterior ulceración de la superficie forman una depresión crateriforme.

c) *Exoendofítico*. Es una combinación de las formas anteriores, vegetante e infiltrante.

d) *Superficial*. Su crecimiento se efectúa en forma planimétrica, sin formar una masa exofítica, pero se puede extender a la mucosa vaginal.

B. En los estadios iniciales, cuando todavía el carcinoma no se ha desarrollado en la medida suficiente, es posible clasificarlo *topográficamente* en:

a) *Exocervical (o ectocervical)*. El carcinoma asienta entre el orificio externo y la inserción vaginal; si tiene un crecimiento exofítico, hace proyección en la vagina.

b) *Del orificio externo. Es el punto de partida más frecuente*; desde allí se extiende luego hacia el ectocérvix o el endocérvix.

c) *Endocervical*. Cuando se origina entre los orificios externo e interno del cuello; casi siempre su crecimiento es infiltrante, lo que hace que el cuello adquiera una forma de tonel.

Microscopia

Carcinoma pavimentoso, o también denominado carcinoma de células escamosas, es la variedad más común en el cuello uterino, con sus grados de diferenciación.

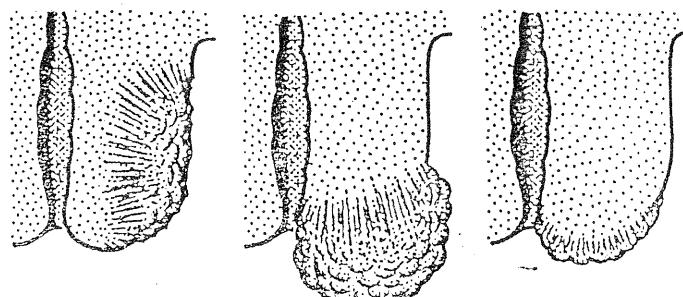


Fig. 21-24. Formas de crecimiento del carcinoma invasor.

A. Endofítico; B. exofítico;
C. superficial

Histológicamente puede estar constituido por células grandes (queratinizadas o no queratinizadas) y células pequeñas. Los tumores de células grandes queratinizadas forman puentes infiltrativos irregulares con producción de queratina que se aglutina constituyendo globos córneos, mientras que los de células no queratinizadas, presentan queratinización celular individual sin formar perlas córneas. Los de células pequeñas comprenden dos grupos que deben ser bien separados, ya que el primero constituye los carcinomas pavimentosos pobemente diferenciados, con células de pequeño tamaño nuclear, nucleolos chicos y largos, cromatina dispersa y relativa abundancia de citoplasma. El segundo grupo es el de tumor anaplásico, parecido al carcinoma pulmonar, con células de citoplasma escaso que rodea a un pequeño núcleo oval, con cromatina granular, nucleolo muy poco evidente y mucha actividad mitótica. Los tumores de células neuroendocrinas son de difícil diagnóstico y se definen por immunohistoquímica, pudiendo dar metástasis en huesos, hígado y médula ossea, datos para tener en cuenta ya que a la estadificación tradicional, en estos casos, se deben agregar estudios de rastreo óseos con gammacámara, tomografía axial computada y ecografía hepática, así como también aspiración de médula ossea. Los tumores de células grandes son de mejor pronóstico histológico que los de células pequeñas, y de éstos, el de tipo anaplásico es el más agresivo, de allí la importancia de diferenciar los tipos celulares que componen éstos carcinomas.

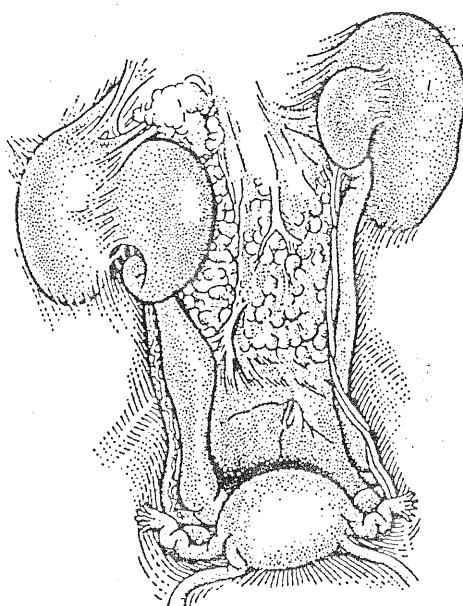


Fig. 21-25. Estenosis de los uréteres por la invasión neoplásica de los parametros e hidronefrosis consecutiva.

Adenocarcinoma: En los últimos años hubo un incremento del diagnóstico de adenocarcinomas cervicales.

Estos tumores desde el punto de vista histológico pueden ser puros o compuestos, es decir, con componentes pavimentosos y cilíndricos (adenocarcinoma o también denominado carcinoma adenoescamoso). Los tumores puros presentan una variedad amplia de tipos citológicos, tales como los de células de tipo endocervical con producción de mucina, endometroides, células claras, células de tipo intestinal o una combinación de ellos. Alrededor del 75 a 80% de los adenocarcinomas de cuello uterino corresponden al tipo endocervical. Dentro de cada variedad los patrones de crecimiento y las anomalías nucleares dependen del grado de diferenciación, al igual que en los carcinomas pavimentosos.

Una variante de adenocarcinoma es el adenoma maligno, forma extremadamente bien diferenciada con una patente histoarquitectural que simula a las glándulas endocervicales normales, con abundante citoplasma mucinoso y núcleos uniformes, características que en ocasiones hacen que no sea reconocido como tal y se produzcan demoras en su terapéutica con la consecuente disminución de la posibilidad de curación. Diagnosticados temprano son de buen pronóstico. Merece atención especial una entidad descripta por Young y Scully como adenocarcinoma papilar velloglandular (villoglandular papillary adenocarcinoma), que afecta a mujeres jóvenes, siendo tumores bien diferenciados, sin tendencia a la diseminación ganglionar ni metástasis a distancia.

Una variedad de carcinoma adenoescamoso es el de células vítreas (glassy cell carcinoma), cuyos elementos celulares contienen abundantes gránulos eosinófilos, citoplasma vidrioso y núcleos ovales con nucleolo prominente. Presentan una relativa resistencia a la radioterapia. Otras variedades de carcinomas adenoescamosos son el carcinoma basal adenoideo y el adenoideo quístico. El primero simula al carcinoma de células basales de la piel con células basaloides que se extienden desde la superficie con una disposición paralela de sus núcleos de las células periféricas (llamada "cercado periférico"). El carcinoma adenoquístico se comporta como en otras localizaciones, con tendencia invasora local y diseminación muy tardía.

Propagación

Una vez que ha iniciado su desarrollo invasor, el carcinoma se disemina por continuidad o a distancia, siguiendo vías linfáticas (embolias carcinomatosas) o más raramente venosas.

La propagación carcinomatosa se efectúa en varias direcciones:

a) *Hacia la vagina.* Es considerada la más frecuente. Desde su asiento original se extiende por el ectocervix, invade los fórnices vaginales

y continúa a lo largo de las paredes de la vagina. Esta propagación puede hacerse en forma continua o por embolismo retrógrado (lesiones aisladas alejadas del foco inicial). A veces solo participa del proceso el epitelio vaginal a modo de VAIN.

- b) *Hacia los parámetros.* Su invasión es frecuente, en particular la de los parámetros laterales. La propagación se produce por los vasos linfáticos colectores (pedículo linfático inferior) o por infiltración progresiva de los tejidos. Cuando el desarrollo carcinomatoso es endofítico, la invasión parametrial es más precoz y progresiva; los nódulos metastásicos se unen entre sí por coalescencia, para extenderse luego a toda la pelvis. En estas circunstancias es posible que el uréter o los uréteres sean comprimidos (raramente invadidos) por el tumor, ocasionando el bloqueo de la vía urinaria y, como consecuencia, la uronefrosis, con la consiguiente alteración de la función renal (fig. 21-25). En cambio, cuando el crecimiento es exofítico, puede ocupar parte de la vagina, la infiltración macroscópica del parámetro suele ser poco importante.
- c) *Invasión vesical.* Ocurre de preferencia en el carcinoma endofítico ubicado en el labio anterior, aunque no le es privativo. En el curso de su desarrollo se pueden establecer fistulas vesicogenitales por necrosis del tumor (fig. 21-26).
- d) *Extensión al recto.* Es muy rara, posiblemente por las características anatómicas de la región. Casi siempre ocurre después de la invasión de

la pared vaginal posterior; en su comienzo el recto es desplazado y luego invadido. Establecida la propagación rectal, se producen a menudo trayectos fistulosos rectovaginales.

- e) *Crecimiento hacia el cuerpo.* Su reconocimiento es clínicamente muy difícil. Puede efectuarse por continuidad, de preferencia en el cáncer endocervical endofítico, o por vía linfática.

- f) *Invasión de los linfáticos.* La penetración de elementos tumorales en las vías linfáticas favorece la migración carcinomatosa a los ganglios pélvianos.

- Los ganglios linfáticos pueden estar invadidos en cualquiera de los estadios clínicos evolutivos del carcinoma; su reconocimiento tiene gran importancia pronóstica y terapéutica.

- g) *Propagación a distancia.* Las metástasis pueden tener asiento en cualquier órgano de la economía (huesos, hígado, pulmones, etc.). Su incidencia está en relación con el período evolutivo, ya que son más frecuentes cuanto más avanzado se halla el carcinoma.

Final de la evolución carcinomatosa. Si no es tratado oportunamente, el carcinoma, en su continuo crecimiento, invade, como acabamos de ver, tejidos y órganos vecinos, transformando el espacio pélviano en un bloque carcinomatoso; el cuello fijo se transforma en una masa vegetante o desaparece según los casos, y la vagina se convierte en un tubo rígido, estrecho, rugoso y sangrante. Si se produce la fistulización urovaginal o rectovaginal, se vuelcan a la vagina un flujo sanguíneo, sangre y pus, orina y materia fecal, trasformándola en una cloaca hedionda. A ello

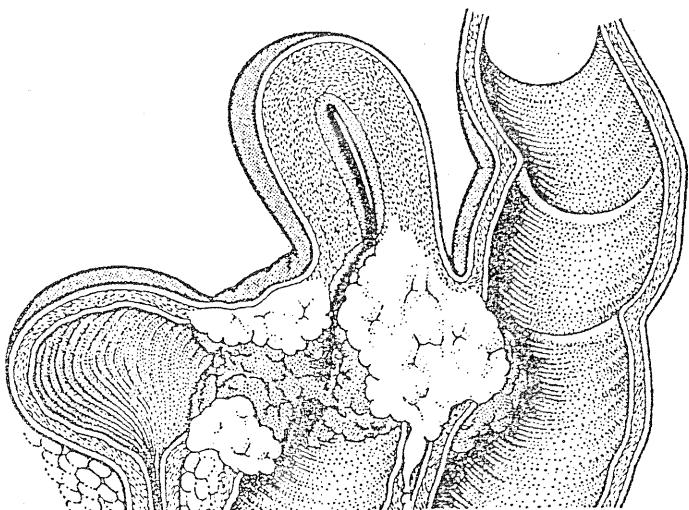


Fig. 21-26. Propagación simultánea a la vejiga y el recto. Fistula vesicovaginal.

se agregan con frecuencia dolores intensos, lacinantes, que hacen la vida de estas enfermas verdaderamente miserable.

Librado a su evolución natural, el carcinoma cervical termina con la vida de las pacientes en el lapso de 12 a 18 meses. Cerca de la mitad de ellas fallecen en coma urémico y las restantes a consecuencia de profusas hemorragias, caquexia, peritonitis, sepsis, enfermedades intercurrentes o metástasis en órganos vitales.

Sintomatología

Hemos visto que el CIN de alto grado es asintomático. El cáncer invasor en sus comienzos también puede pasar inadvertido o presentar una sintomatología exiguá, que no intranquiliza a la paciente.

El síntoma fundamental que induce a la consulta es la *metrorragia*, a la que después se asocia el *flujo*.

Las pérdidas sanguíneas iniciales, por lo general escasas, pueden ser inducidas por pequeños traumatismos: lavados vaginales, exámenes genitales, esfuerzos y particularmente por el coito (sinusorrágia); otras veces son espontáneas, intermitentes o continuas, con conservación del ciclo en la premenopausia. Se deben a la fragilidad de los vasos superficiales y a la desintegración histica (necrosis) del tumor. La importancia de la pérdida no guarda relación con el estadio evolutivo del carcinoma. Puede suceder que la hemorragia sea pequeña en un período avanzado o copiosa cuando una ulceración ha abierto un vaso. Pero, por lo general, a medida que progresa el desarrollo neoplásico, las metrorragias se hacen abundantes y persistentes y llevan a una anemia cada vez más acentuada.

En la premenopausia, las pequeñas metrorragias suelen ser confundidas con los trastornos menstruales propios de esa época, error que conduce a la postergación del tratamiento por semanas o meses, con sus graves consecuencias; en cambio, en la posmenopausia provocan alarma y se acude a la consulta médica con menor demora.

El *flujo*, de aspecto variable, se observa habitualmente entre los episodios hemorrágicos. Puede ser *acuoso sanguinolento* (clásicamente comparado al agua de lavado de carne); *purulento*, si el tumor está infectado, hecho muy frecuente, o *sanioso y fétido*, por la mortificación del tumor y la presencia de gérmenes anaerobios.

Síntomas provocados por la propagación tumoral. Cuando la neoplasia invade tejidos u órganos vecinos al útero aparecen diversos síntomas propios de las estructuras afectadas:

- Urinarios.* Por propagación vésical polaquiriá, hematuria, piuria, fistulización vesicovaginal. Por compresión ureteral: urenfrosis, pionefrosis. El uréter puede ser comprimido por el tumor, raramente invadido.
- Rectales.* Son poco frecuentes y tardíos: proc-

torragia, tenesmo, fistulización rectovaginal. *c) Venosos y linfáticos.* La obstrucción de los plexos venosos y la invasión y destrucción de los ganglios linfáticos ocasionan cianosis, edemas de los miembros inferiores, vulva y sus vecindades.

d) Celular pelviano. La infiltración progresiva de los tejidos circundantes por el tumor y los procesos infecciosos que lo acompañan, además de los síntomas ya señalados, provocan por lesiones de las vías nerviosas *dolores* en las ingles, pliegues glúteos, raíz de los muslos o *algias de tipo ciático*. Con frecuencia, el dolor comienza siendo nocturno, para hacerse más tarde constante, intolerable.

Síntomas generales. Son la expresión de la declinación física: anemia, unas veces provocada por las abundantes o prolongadas pérdidas sanguíneas y en otras ocasiones por el estado toxíinfeccioso, color pajizo de la piel y caquexia.

Metástasis. Los síntomas dependen de los órganos afectados.

Diagnóstico

En los estadios iniciales, el CIN de alto grado y el microcarcinoma se detectan por métodos auxiliares de diagnóstico (citoloxia oncológica, colposcopia, y en forma definitiva por la biopsia).

Pasadas las primeras etapas del desarrollo neoplásico, su diagnóstico por lo general es fácil; una buena anamnesis hace sospechar lo que el examen ginecológico pondrá en evidencia.

En los tumores exocervicales el tacto revela la existencia de una lesión de *base indurada*, y según su característica exofítica o endofítica, una proliferación *vegetante* o una superficie *irregular; anfractuosa*; en ambos casos, las maniobras exploratorias casi siempre provocan una pérdida sanguínea que se reconoce al retirar los dedos que tactan.

El examen con el espéculo permite reconocer las lesiones con las características de cada tipo (véase *Anatomía patológica*): en forma de "*coliflor*", que llena parte de la vagina; de "*cráter*", por la ulceración del tumor, o como una erosión cuando se trata del poco frecuente tipo superficial. En la localización endocervical, de más difícil reconocimiento, el carcinoma tiene tendencia al desarrollo endofítico y al principio modifica poco la apariencia del cuello; luego éste adquiere la forma de *tonel* al proseguir el desarrollo neoplásico. El exocervix es invadido posteriormente, ya sea en forma progresiva, apareciendo primero en el orificio o exterior cervical y extendiéndose luego sobre el exocervix, o bien de manera brusca (por rotura de la delgada capa exocervical que lo oculta) y produciéndose entonces un *gran cráter*.

Para el reconocimiento del carcinoma endocervical

es de gran ayuda la exploración del conducto cervical con el histeroscopio, que permite reconocer la anfractuosidad de su superficie y la fácil provocación de una pequeña hemorragia.

Las lesiones carcinomatosas exocervicales, en alguna rara ocasión, pueden ser simuladas por el ectropión en el embarazo, la tuberculosis cervical, lesiones sifilíticas (chancre), úlceras por pesarios, lesiones cervicales de útero prolapsado y, particularmente, el papiloma, y el carcinoma endocervical, por adenomas o infecciones crónicas. Pero la biopsia, que siempre se debe efectuar; por más evidente que parezca la lesión neoplásica (y con más razón en los casos dudosos), será en definitiva la que aclare o corrobore el diagnóstico clínico.

Diagnóstico del grado de propagación del carcinoma. Si bien el diagnóstico anatomo-patológico del carcinoma es suficiente para rotular la malignidad del proceso, resulta insuficiente para los fines del tratamiento y del pronóstico; es necesario conocer con exactitud *hasta dónde ha progresado* la neoplasia en los tejidos u órganos circundantes o a distancia.

Invasión vaginal. Se la aprecia con facilidad al examen con el espéculo, pero es menester recordar que la lesión neoplásica no se halla circunscripta a los límites aparentes del tumor. Hace más de medio siglo Schottländer y Kermrauer comprobaron que el epitelio que rodea a la neoplasia presenta, en una extensión variable, las mismas alteraciones que las observadas en el tumor propiamente dicho; a estas lesiones hoy se las reconoce como carcinoma *in situ*. Si la enferma ha de ser operada, es de fundamental importancia saber *hasta qué punto se ha extendido el epitelio atípico* para no dejar un carcinoma residual. Este tipo de propagación es muy frecuente. Para su investigación se cuenta con la prueba de Schiller, la colposcopia y, en caso dudoso, la biopsia.

Cuando la propagación se ha extendido a casi toda la vagina, ésta se trasforma en un tubo rígido, estrecho, rugoso y sangrante, de manera que su diagnóstico es harto fácil por el simple tacto unidigital.

Invasión parametral. La propagación a los parametros es sumamente frecuente y precoz, y se produce a lo largo de la ruta marcada por los vasos linfáticos o por continuidad. Los parametros más comprometidos son los laterales. El tacto vaginal permite comprobar el acortamiento, la falta de elasticidad y el endurecimiento de los fórnices laterales de la vagina. Pero sólo mediante el *tacto rectal* —que es indispensable— se pueden recoger los datos más ilustrativos. Con el dedo explorador introducido profundamente en el recto es posible recorrer en toda su extensión ambos parametros y apreciar sus características. Cuando el útero es desplazable sin dificultad, probablemente los parametros se hallen indemnes;

en cambio, si la infiltración neoplásica tiene lugar en toda su extensión, el útero no es móvil y se percibirán las estructuras rígidas, nodulares, que lo fijan a la pelvis. La invasión parcial del parametrio, unilateral o bilateral, permite un relativo desplazamiento de la matriz, que está en relación con la mayor o menor propagación neoplásica.

Es frecuente que la rigidez de los tejidos invadidos sea en parte causada por un proceso flogósico, puesto que *la infección del carcinoma es casi la regla*. La administración de antibióticos asociados a corticoides durante una semana reducen notablemente la infiltración inflamatoria y permiten establecer así los límites de la invasión neoplásica con más exactitud.

La propagación de los parametros posteriores se reconoce por el tacto vaginal, y mejor aún por el tacto rectal. Se perciben rígidos, acortados e inextensibles.

Se ha tratado de determinar la extensión parametrial, mediante tomografía axial computada o resonancia magnética nuclear, con resultados dispares, que no mejoran los obtenidos con el examen digital rectal, el cual, para su mejor realización, debe hacerse bajo anestesia general.

Cuando el proceso tumoral toma el recto, éste ya no es desplazable por el dedo que tacta y a veces se comprueban excreencias que sangran con facilidad. Si se sospecha la participación rectal, debe efectuarse *la rectoscopia*, mediante la cual se podrán observar lesiones tales como edemas, proliferaciones sangrantes y hasta fistulización.

Propagación a la vejiga. La única forma de conocer el compromiso de la pared vesical en el proceso carcinomatoso es por medio de la *cistoscopia*; por lo tanto, este estudio es necesario antes de decidir la terapéutica que se ha de adoptar.

En el estudio de las alteraciones del aparato urinario ocasionadas por invasión del carcinoma cervical deben considerarse las producidas por la acción directa de la neoplasia sobre la vejiga y su repercusión en el aparato urinario superior.

A. Lesiones de progresión tumoral en la vejiga.

La cistoscopia puede revelar:

1º *Lesiones por compresión.* Son inespecíficas, no hay infiltración de la pared vesical y pueden aparecer por otra patología ginecológica.

a) *Deformaciones localizadas* con empalidecimiento de la mucosa o, por el contrario, hiperemia con gran desarrollo vascular.

b) *Rotaciones del trigono*, casi siempre hacia la izquierda.

2º *Lesiones por acción irritativa.* Sospechosas, pero no patognomónicas.

a) *Pliques mucosos trasversales.* Modificación de los orificios ureterales.

b) *Edema ampolloso.*

3º Lesiones por infiltración tumoral.

- a) *Edema localizado seudotumoral, retracción vesical*, lesiones mixtas de compresión.
- b) *Perforación*. Ulceración que siempre se halla asociada a diversas lesiones; aparición de un tumor que se parece a un tumor primitivo vesical.
- c) *Fistulización vesicovaginal*

B. Alteraciones del aparato urinario superior:

Son la consecuencia del obstáculo del paso de la orina a la vejiga, originado por la compresión del uréter al atravesar el parametrio o por adenopatías periuretrales. Se traducen clínicamente por dolores de localización lumbar y en ocasiones en forma de cólicos nefríticos; se certifican mediante la *urografía excretora*. Cuando se instala la infección se producirán cuadros de hidronefrosis, pielonefrosis o pielonefritis crónica. La estenosis u obturación ureteral es frecuente. Se comprueban alteraciones urográficas en aproximadamente el 25% de los casos en el estadio II, y en el 50% en el III.

**CLASIFICACION CLINICA DEL
CARCINOMA CERVICAL.
ESTADIFICACION**

Los estudios para la estadificación clínica aceptados por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) son sólo los que pueden ser efectuados por cualquier establecimiento de asistencia médica, para uniformar los criterios de un idioma en común. Dichos estudios incluyen: tacto vaginal y rectal, colposcopia, citología cervical, biopsias simples o ampliadas (conización), histeroscopia, cistoscopia, rectoscopia, urogramma excretor, radiografías óseas y pulmonares. Otros tipos de estudios, como laparoscopia, tomografía axial computada, resonancia nuclear magnética, centellogramas óseos, ecografía, linfografía, etcétera pueden ser de utilidad en el momento de la decisión terapéutica, pero no deben modificar el estudio realizado por los métodos aceptados por la FIGO.

Estadios clínicos

Estadio 0: Carcinoma in situ - carcinoma intraepitelial (en realidad son los CIN de alto grado)

Estadio I: El carcinoma está estrictamente limitado al cuello uterino (la extensión al cuerpo uterino debe ser desestimada, es decir, no modifica el estadio). Se subdivide en:

I a 1: Son los que infiltran hasta 3 mm en profundidad y no tienen más de 7 mm de extensión en superficie

I a 2: Son los que infiltran entre 3,1 y 5 mm y no más de 7 mm en superficie

I b : Toda lesión mayor de I a, visible clínicamente o no, pero limitada al cuello. Se lo subdivide en:

I b 1: menor de 4 cm.

I b 2 : mayor de 4 cm.

Estadio II: El carcinoma se extiende más allá del cuello uterino, comprometiendo uno o más parametros, no llegando a la pared pelviana y/o comprometiendo la vagina sin llegar al tercio inferior.

II a: Extensión a vagina sin llegar al tercio inferior y sin compromiso evidente de los parametros

II b: Compromiso parametrial evidente sin llegar a la pared pelviana

Estadio III: El carcinoma compromete uno o más de los parametros hasta la pared pelviana o la vagina en su tercio inferior. Se debe incluir en este estadio los casos con uronefrosis o riñón no funcionante (sin causa extratumoral que lo justifique) independientemente del compromiso parametrial clínico.

III a: Compromiso vaginal al tercio inferior sin extensión parametrial

III b: Compromiso parametrial hasta la pared pelviana. Uronefrosis

Estadio IV: El carcinoma se ha extendido más allá de la pelvis o ha comprometido la mucosa de la vejiga y/o recto

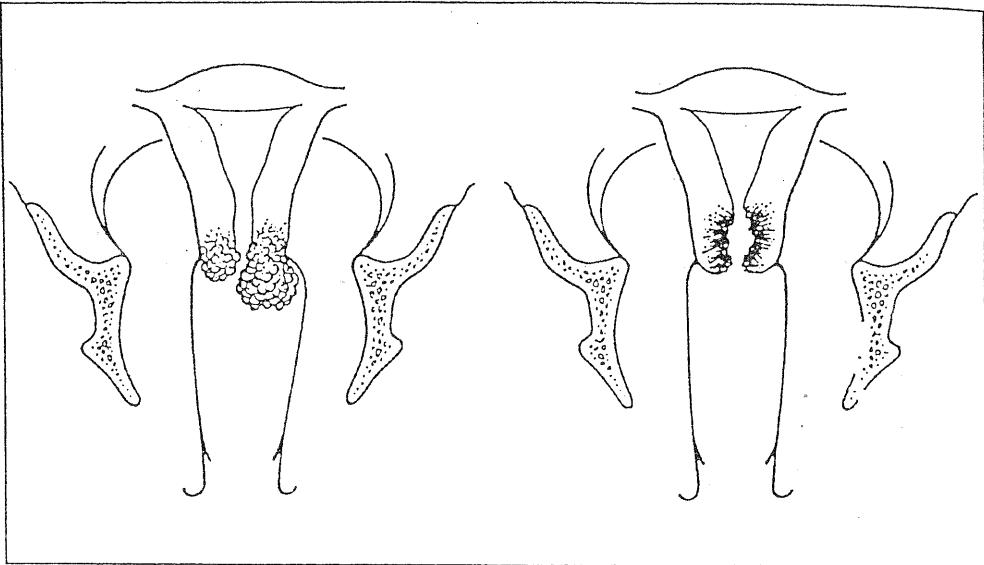
IV a : Compromiso mucoso vesical y/o rectal

IV b : Metástasis a distancia

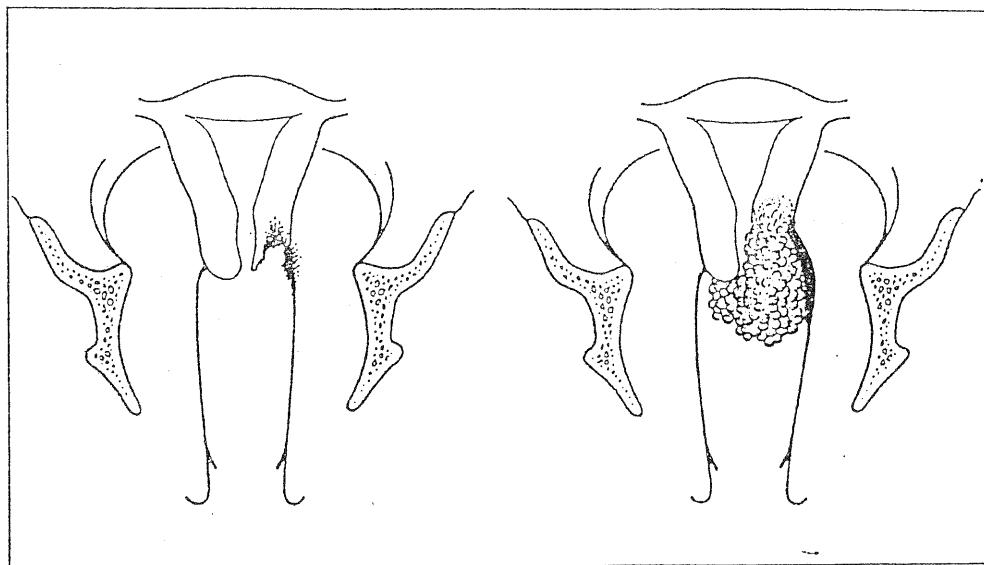
La estadificación clínica de la FIGO es la más utilizada, pero presenta una serie de inconvenientes para evaluar las verdaderas respuestas de los distintos tratamientos empleados. Dentro de las dificultades más importantes está la interpretación del compromiso parametrial parcial del Estadio II, que según distintas series tiene una sobreestadificación de más del 50%, es decir que en la mitad de los casos en que por el tacto rectal bajo anestesia determinamos un Estadio II b, en realidad se trata de un Estadio I b. Este error hace sobrevalorar las respuestas al tratamiento actínico o a la neoadyuvancia quimioterápica, que sólo se basan en una clasificación clínica.

El compromiso ganglionar regional del cáncer del cuello uterino, por su ubicación anatómica, no puede ser sospechado por palpación ni certificado por ningún método clínico, sólo puede ser comprobada su indemnidad o no mediante su extirpación, o sea una linfadenectomía, lo que implica un acto quirúrgico que escapa a los métodos aceptados por la clasificación clínica de la FIGO. Esto trae aparejado que muchos estadios I y II que tienen compromiso ganglionar metastásico, sean subclasificados clínicamente y mal valorados sus resultados terapéuticos.

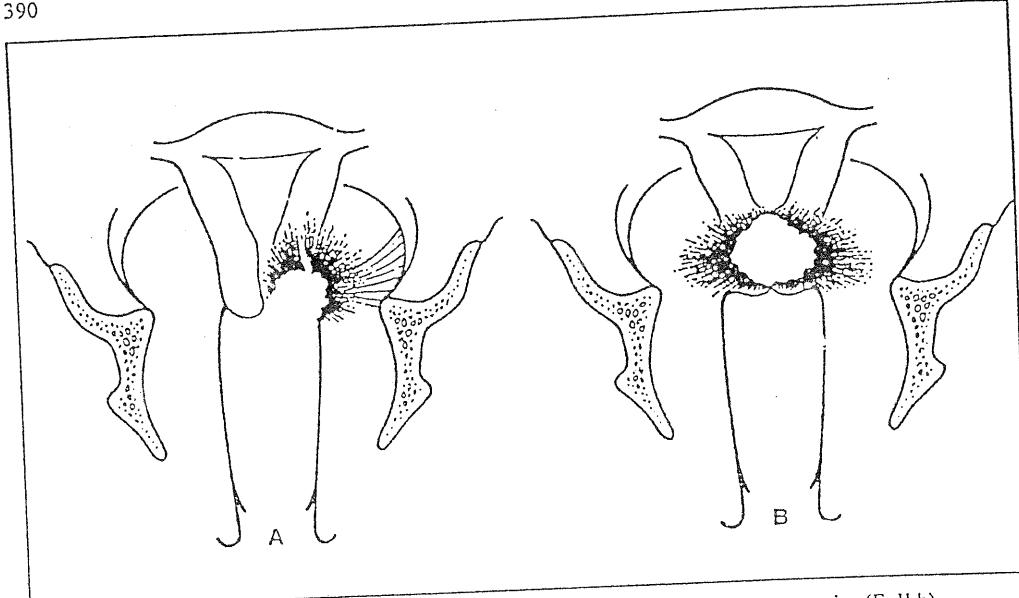
Existe otra clasificación adoptada por la International Union Against Cancer (UICC), que valora tres componentes de la extensión anatómica de la enfermedad, no sólo para tumores ginecológicos sino para



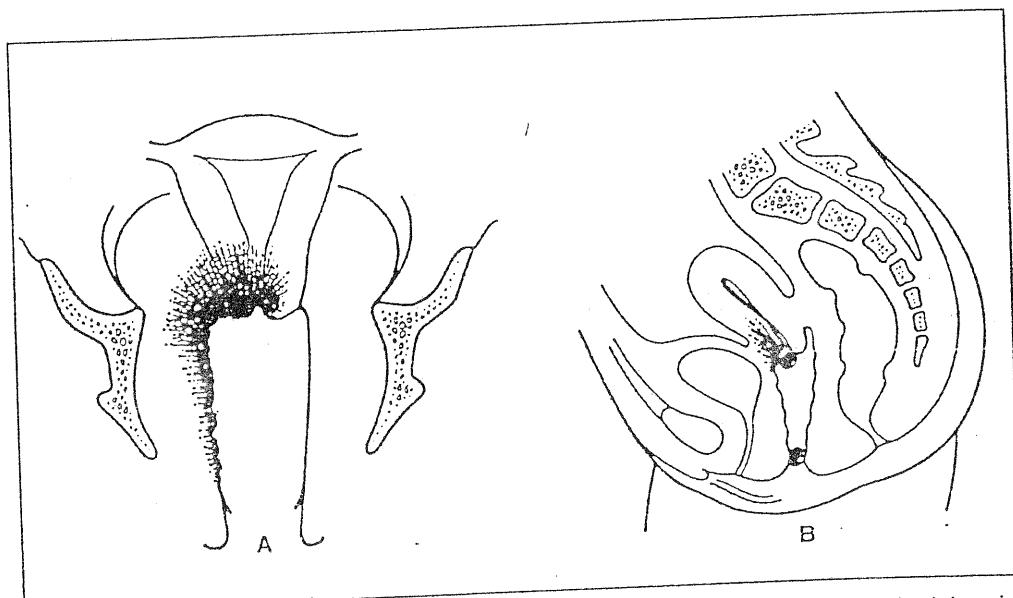
Tumor macroscópico limitado al cuello (El b)



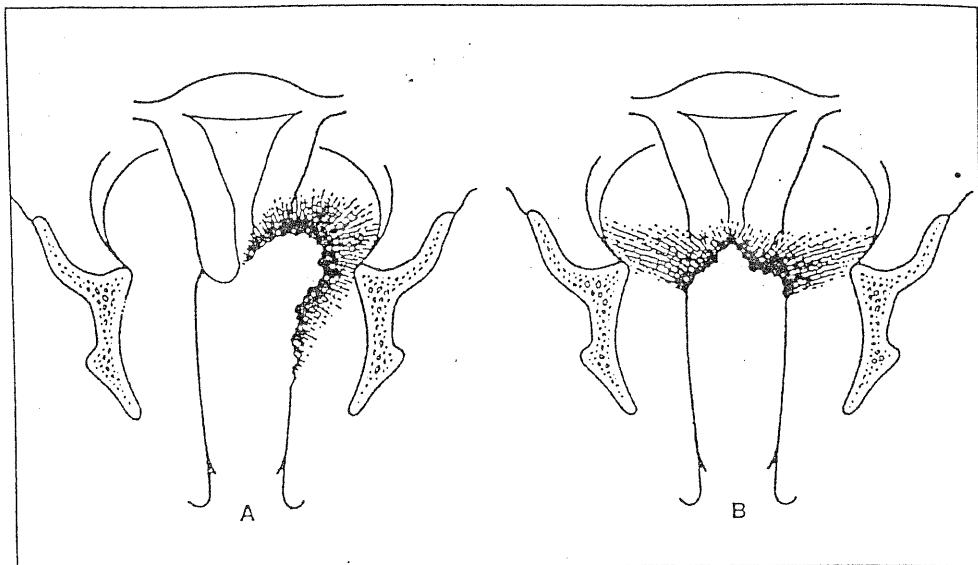
Compromiso vaginal (El a)



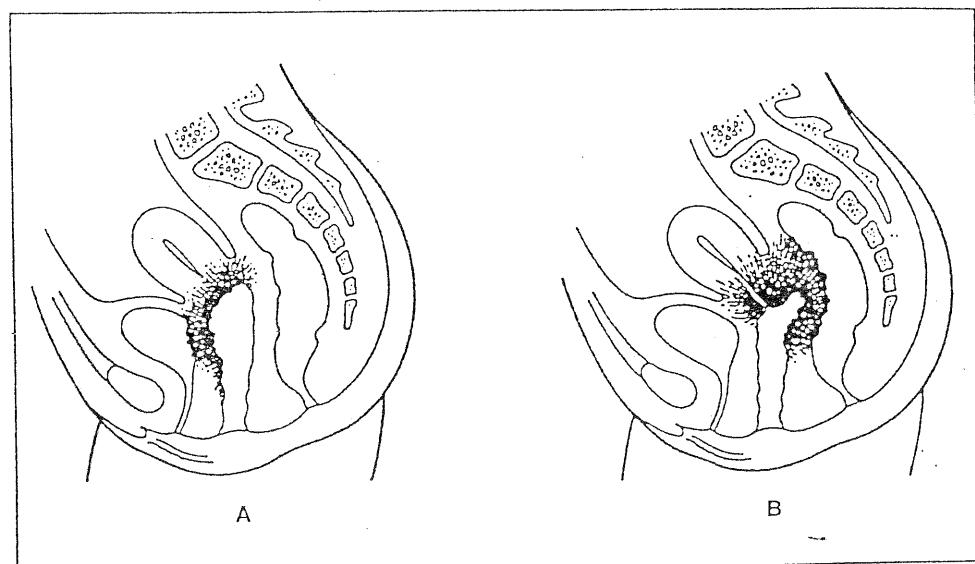
A, Invasión del parametrio (E II b); B, carcinoma endocervical con invasión de ambos parametros (E. II b).



A, Propagación a lo largo de la pared vaginal (E III a); B, cáncer cervical con metástasis en el tercio inferior de la vagina (E. III a)



A, Propagación al parametrio izquierdo y la vagina (E. III a-b); B, invasión a ambos parametros (E. III b).



A, Propagación a la vejiga (E. IV); B, Propagación al recto (E. IV).

todos los carcinomas de la economía. Se lo denomi-na sistema TNM, que consiste en:

T: Extensión del tumor primario

N: Ausencia o presencia de metástasis en los gan-glios linfáticos regionales

M: Ausencia o presencia de metástasis a distancia.

Como la clasificación clínica del TNM presenta los inconvenientes de la clasificación clínica de la FIGO, existe además un pTNM, que no es otra cosa que una clasificación basada en los hallazgos quirúrgicos, los cuales son más exactos, pudiendo o no co-incidir con la clasificación clínica.

Resumiendo, podemos decir que toda clasificación clínica es útil para planear una estrategia terapéutica, pero no para determinar, en muchas ocasiones, la verdadera extensión de la enfermedad, presumir su pronóstico y valorar los resultados terapéuticos.

Tratamiento

Existen dos modalidades de tratamiento primario con finalidad curativa: el quirúrgico y el radiante. Mientras que la terapia radiante puede ser utilizada en todos los estadios de la enfermedad, la cirugía está limitada a los estadios I y II a, siendo discutible algunos casos de II b poco extendidos y los IV a mediante procedimientos ultrarradicales.

En la actualidad el tratamiento quirúrgico es de elección en muchos centros asistenciales debido a que presenta ciertas ventajas sobre el radiante, siendo menester aclarar que ambos son igualmente efectivos. El tratamiento quirúrgico permite conservar los ovarios y, por ende, su función hormonal, además es-tadifica con mayor exactitud, estableciendo un co-recto pronóstico y posibilitando implementar tera-péuticas adyuvantes. Las relaciones sexuales son en general mejores, ya que si bien la vagina queda re-ducida en longitud, no presenta el inconveniente de su estrechamiento, endurecimiento y sequedad, pro-ducto en muchos casos del tratamiento radiante.

Las injurias cometidas por el acto quirúrgico po-sibilita la formación de fistulas vésico o ureterova-ginales, que tienen fácil reparación y sin complicacio-nes a largo plazo. Mientras que los trastornos de igual indole originados por el tratamiento radiante son di-fíciles de solucionar.

Tratamiento quirúrgico

La operación indicada para los estadio I y II es la colpohisterectomía total ampliada, es decir, la extir-pación de un tercio o la mitad de la vagina, la to-talidad del útero con sus parametros (anteriores, pos-teriores y laterales), y opcionalmente, según los ca-sos, la anexitomía. Cuando dicha exéresis es real-i-zada por vía abdominal se llama operación de Wertheim, y si se efectúa por vía vaginal, operación de Schauta. Meigs, en 1945, propuso agregar la

linfadenectomía pelviana bilateral, la cual en la ac-tualidad se la realiza convencionalmente junto con la operación de Wertheim (Wertheim Meigs) o por vía translaparoscópica como complemento de la ope-ración de Schauta, pudiéndose en estos casos reali-zarla por vía extraperitoneal (poco usada en la ac-tualidad). En algunos centros, a la linfadenectomía pelviana le agregan la linfadenectomía lumboaórtica, cuya sistematización es muy discutible en cáncer de cuello uterino.

Cada una de las técnicas empleadas tiene sus pro-pulsores y detractores, pero desde el punto de vista táctico son exactamente iguales, siendo de preferencia general la operación de Wertheim, reservándose la vía vaginal (Op. de Schauta) para las pacientes obesas.

La mortalidad operatoria es actualmente muy baja, oscilando entre el 0,5 y 1%, generalmente produci-das por hemorragias y shock hipovolémico, y rara-mente infección.

Las complicaciones más frecuentes son la disfun-ción vesical por denervación y los linfoceles por la linfadenectomía. Se pueden producir (1-2%) fistulas urogenitales, particularmente las ureterovaginales que se instalan entre el sexto y décimosegundo dia del pos-operatorio, con pródromos de hipertermia caractérísticos. Estas fistulas son causadas por la extensa disección ureteral que se debe realizar para la total extirpación de los parametros laterales, alte-rando la nutrición vascular del uréter.

Complicaciones de la cirugía radical

Agudas:

Hemorragias

Fistulas ureterovaginales (1-2%)

Fistulas vesicovaginales (1%)

Embolia pulmonar (1-2%)

Obstrucción intestinal (1%)

Celulitis pelviana (4%)

Subagudas: Disfunción vesical

Linfocele

A los pocos días de la operación de Wertheim, el volumen vesical está disminuido y la presión de lle-nado está aumentada, también está disminuida la sen-sación miccional. Es importante el mantenimiento de una sonda permanente para evitar la retención urinaria y la formación de un globo vesical, debiendo reti-rarse definitivamente cuando el residuo vesical sea menor de 80 cm³. La causa de esta disfunción vesical no es del todo clara, siendo parte de la misma la sec-ciión de terminaciones nerviosas.

El linfocele se produce en un 4% de los casos, pu-diendo ser prevenido muchas veces con la aplica-ción intraoperatoria de adecuados drenajes retro-pe-ritoncales.

Crónicas:

La más importante de las complicaciones de la ci-

rugia radical es la hipotonía, o en casos extremos la atonía vesical, como resultado de la denervación quirúrgica de la vejiga. Este cuadro puede ser de difícil recuperación, siendo a veces irreversible, teniendo que emplearse cateterismo intermitente cada 4 horas para la evacuación vesical. La estenosis ureteral es otra complicación, pero poco frecuente, observándose más comúnmente cuando a la cirugía se le asocia tratamiento radiante.

Si el diagnóstico se realiza en forma temprana es factible la cateterización del uréter por vía retrógrada, intentándose la dilatación del mismo. Si esto no fuera posible, y la función renal está conservada, se realiza una derivación ureteral, idealmente a la vejiga.

Resultados globales del tratamiento quirúrgico

La sobrevida luego de un tratamiento radical quirúrgico depende de algunos de los siguientes factores:

- 1- Compromiso o no de los ganglios linfáticos
 - 2- Tamaño del tumor
 - 3- Compromiso o no de los parametros
 - 4- Profundidad de invasión tumoral en el estroma cervical
 - 5- Presencia o ausencia de compromiso del espacio vascular linfático.
- 1) El compromiso de los ganglios linfáticos es una de las variables más importantes de pronóstico. En general las pacientes sin metástasis ganglionares presentan una sobrevida de 85-90% a 5 años, mientras que ésta disminuye drásticamente a un 20-60% cuando los ganglios se encuentran invadidos. Además es importante establecer algunas características del compromiso ganglionar, tales como:
Si los ganglios de la ilíaca primitiva están comprometidos, la sobrevida a 5 años es del 25% versus el 65% cuando no.
Si el compromiso es bilateral la sobrevida a 5 años es del 22-40% versus 59-70%.
La presencia de más de 3 ganglios metastásicos se acompaña de peor pronóstico.
- 2) La dimensión tumoral es un factor predictivo independiente de sobrevida, siendo el tamaño crítico los 4 cm. En tumores menores de 4 cm la sobrevida es de un 85-92%, siendo de 40-60% en casos de mayor tamaño.
 - 3) Las pacientes con compromiso parametrial tienen una sobrevida a 5 años de 69% versus 95% en casos de parametros libres.
 - 4) Cuando la profundidad de invasión es de 1 cm la sobrevida se encuentra alrededor del 90% versus 60-70% cuando es mayor.
 - 5) El compromiso del espacio linfovaskular no es un factor independiente de sobrevida, es en realidad un factor para tener en cuenta como predictivo de compromiso ganglionar.

Es importante aclarar que todos estos porcentajes no representan números exactos, sino posibilidades que pueden modificarse según un gran número de factores concomitantes.

Otras operaciones

En los procesos primarios avanzados o en las recidivas centrales, cuando el tumor invade vejiga y/o recto sin comprometer otras estructuras pélvianas, ni se halla extendido a los parametros o ganglios lumboabórticos, está indicada la exenteración pélviana descripta por Brunschwig, que puede ser anterior si la invasión es exclusivamente vesical, posterior cuando se halla comprometido sólo el recto (situación poco común), o total si se ha propagado a ambas visceras. En la exenteración anterior, en los casos de tumores primarios se extirpa todo el aparato genital (Wertheim) y la vejiga en forma radical. Las derivaciones ureterales más empleadas actualmente son las continentes, que se logran creando un reservorio con ciego, parte de colon ascendente e intestino delgado terminal, que en forma de un saco reemplaza al reservorio vesical, abocándose a la piel a través del ombligo por medio del apéndice cecal o parte del ileón terminal previamente estrechado. De esta manera queda un reservorio sin peristaltismo y con presión interna muy baja, que necesita de su cateterización mediante una sonda cada cuatro o cinco horas para su evacuación. De esta forma se reemplazó a las tradicionales derivaciones ureterales que empleaban asas de intestino delgado (Operación de Bricker) con ostomías cutáneas, que necesitaban el empleo continuo de bolsas para la recolección de orina.

En la exenteración posterior se extirpa el recto en lugar de la vejiga y se realiza una colostomía definitiva. Cuando se puede conservar el ano y 5 cm de recto, se recurre a la anastomosis terminoterminal, en general con el empleo de sutura mecánica, lo que otorga un mayor confort. Cuando la propagación carcinomatosa ya sea primaria o secundaria a una recidiva ha afectado la vejiga y el recto, la exenteración será total, con la suma de procedimientos referidos.

En la actualidad podemos dividir a las exenteraciones de acuerdo a su nivel de extirpación, en suprarelevadores del ano e infraelevadores del ano. Existe una tendencia cada día mayor a efectuar sólo extirpaciones por encima del elevador del ano (siempre que sea posible), ya que de esta forma se conservan las estructuras del perineo, reconstituyendo mejor el piso pélvano, con menores complicaciones, evitando el síndrome de pelvis vacía por la utilización de mallas de material inerte para el cierre del piso pélvano y contención visceral. Dicho síndrome consiste en la eliminación constante a través de fistulas cutáneo-genitales de serosidad y material necrótico, especialmente si la paciente fue previamente irradiada.

Las exenteraciones son actualmente más indicadas debido a que los cuidados posoperatorios son de mejor calidad técnica, a pesar de lo cual la formación de fistulas son frecuentes. Estas operaciones deben ser realizadas por un equipo de oncoginecólogos muy entrenados y conocedores de las posibilidades biológicas de cada caso, ya que sólo se deben hacer con un intento curativo y no como paliación.

Terapia con radiaciones

Las radiaciones en el tratamiento del carcinoma del cuello uterino son utilizadas con fines curativos o paliativos en los estadios avanzados. Se usan en forma de irradiación intracavitaria producida por radionucleídos, o de irradiación externa o trascutánea. La técnica intracavitaria utiliza radionucleídos que tienen una rápida caída de la dosis a poca distancia de la fuente y es la que mejor se presta para el tratamiento de los primeros estadios. Dada la ubicación de la lesión y la facilidad con la cual las fuentes radiactivas pueden ser colocadas dentro de la cavidad uterina y en la parte superior de la vagina y teniendo en cuenta la extraordinaria tolerancia local de los tejidos a esta irradiación, que se limita a un volumen pequeño, es la forma fundamental en el tratamiento del carcinoma cervical, siempre que se cumplen algunas premisas básicas en cuanto a la colocación de las fuentes, el volumen del tejido irradiado y la dosimetría intracavitaria de la zona interesada y de los tejidos vecinos. A esta irradiación se agrega generalmente la irradiación externa, especialmente con supervoltaje, que produce una distribución más uniforme de la dosis a través de la pelvis, es utilizada sobre todo para tratar el tumor en su extensión periférica y es la forma más importante de tratamiento en los estadios avanzados.

Los tejidos pélvianos tienen tolerancia a las radiaciones, que no debe excederse para evitar complicaciones que llegan a ser muy graves. Dentro de estas limitaciones de dosis es necesario adaptar la técnica a cada caso individual y de acuerdo con el estadio de la enfermedad y la respuesta obtenida en el comienzo de la terapéutica. El tratamiento de cada caso debe ser individualizado por una correcta combinación de irradiación intracavitaria y externa, y el fraccionamiento y distribución adecuados de la dosis.

Es importante recordar que la acción de la radiación intracavitaria puede ser aumentada notablemente mediante una adecuada distribución de la dosis en el tiempo y en el espacio. En tumores moderadamente avanzados (estadios II b y III), la irradiación inicial de la lesión con técnica de pelvis total produce una reducción de la lesión en su parte periférica, de manera que la parte central queda más al alcance de la terapia intracavitaria, lo cual permite dar mayor dosis a esa zona que lo que sería posible alcanzar con una irradiación externa.

Técnicas de irradiación

- a) Intracavitorio: si bien en la literatura se sigue hablando de radium, éste ha sido reemplazado en la actualidad por dos radionucleídos, el cobalto 60 y el cesio 137. La irradiación intracavitoria debe llenar las siguientes condiciones (braquiterapia).
 - 1) La zona tumoral más distante debe recibir una dosis adecuada (dosis tumor letal).
 - 2) La distribución debe ser lo más homogénea posible para evitar la aparición de zonas con sobredosis o zonas insuficientes.
 - 3) No debe excederse la tolerancia de la mucosa vaginal, del recto y de la vejiga. Existen diversas técnicas de braquiterapia.

Técnica de Manchester (Told y Meredith). Es una modificación de la de Paris, pero no expresa la dosis en milligrano/hora o mili-Curie destruido, sino en Gray en distintos puntos de la pelvis. Los autores definen dos puntos de referencia: el punto A, situado a 2 cm lateralmente del canal central del útero y 2 cm por encima de la mucosa del fondo de saco lateral y de la vagina, y el punto B, ubicado a 5 cm de la línea media, en el mismo nivel que el punto A. En un tratamiento completo la dosis en el punto A es alrededor de 80 Gy (actualmente se expresa en Gray o Centi Gray), la limitación de esta dosis está dada por los tejidos normales que rodean al punto A, ya que éste coincide anatómicamente con el cruce de la arteria uterina con el uréter y una sobredosis produce estenosis uretal. Los ovoides vaginales son de caucho o plástico, tienen diferente medida según el tamaño de los fondos de saco vaginales y varían entre 2 y 3 cm de diámetro, se separan entre sí al ser colocados por un separador de goma. El aplicador intrauterino es de goma y su longitud fluctúa con la de la cavidad uterina.

Estos aplicadores han sufrido modificaciones a lo largo del tiempo, entre las que se destaca la de Fletcher, que es la más usada actualmente. El aplicador de Fletcher-Suit es de carga diferida y tiene diversas ventajas; cuando se trata de un número importante de pacientes, la colocación del aplicador intrauterino y vaginal desprovisto del elemento radioactivo permite realizar una tarea sin apremios y sin que el médico o el resto del personal reciban irradiación. Otra ventaja es la posibilidad de cambiar las cargas del radionucleido sin retirar el aplicador o de poder retirar el radium de cualquiera de los dos componentes, ya sea el vaginal o el intrauterino, dejando el otro para completar una irradiación.

Por otra parte, se trata de un aplicador rígido, que permite una mejor geometría de la aplicación y un estudio más perfecto de la distribución de la dosis en los tejidos pélvianos.

La aplicación del radionucleido dentro de las cavidades del útero y de la vagina debe realizarse en un ambiente de esterilización para evitar infección.

nes sobreagregadas, y bajo anestesia general, lo cual simplifica la tarea del médico y evita sufrimiento a la paciente. Es importante destacar que el tratamiento con radionucleidos debe fraccionarse en dos aplicaciones, separadas por un intervalo de dos a tres semanas. La primera parte del tratamiento, en la que se administra la mitad de la dosis total, obtiene una reducción de la masa tumoral y una restitución de las condiciones anatómicas del cuello y de la vagina. De este modo, la segunda parte del tratamiento permite una adecuación mejor de las fuentes radiactivas, acercándolas más a la base de la lesión y, por lo tanto, dando un mejor resultado terapéutico.

Indicaciones para una correcta braquiterapia con el aparato de Fletcher-Suit:

- 1 - La geometría de las fuentes deben permitir una correcta dosis en el cuello
 - 2 - Las regiones paracervicales deben recibir una dosis adecuada
 - 3 - Se debe respetar la tolerancia de las mucosas.
- La dosis de braquiterapia se mide en 2 puntos: A y B, determinados por la Escuela de Manchester en 1938. El material radiactivo utilizado es el Cesio 137.

b) Irradiación pelviana externa: Es de tanta importancia en el tratamiento como la irradiación intracavitaria, puesto que esta última no puede administrar dosis cancericidas más allá de 3 cm del orificio cervical externo y a causa de que el volumen por irradiar abarca los ligamentos anchos, los parametrios, los ligamentos uterosacros y los ganglios regionales.

Indicaciones de radioterapia externa

- 1 - Reducir el tamaño tumoral
- 2 - Mejorar la geometría para una correcta colocación de braquiterapia.
- 3 - Esterilizar la enfermedad central y ganglionar.

Técnica

Debe ser realizada con alta energía y con 4 campos de irradiación; anteroposterior y laterolaterales. El límite superior del campo es L4-5 o L5-S1, el inferior en la mitad del pubis, el lateral a 1 cm de la pelvis ósea.

DOSIS RECOMENDADA DE RADIOTERAPIA PARA CADA ESTADIO

La dosis de radioterapia externa y de braquiterapia se expresan en Gy (Gray) o cGy (centiGray)

ESTADIO I A:

En caso de contraindicación quirúrgica la dosis es de 60 a 70 Gy en punto A, con una o dos inserciones

de braquiterapia. La radioterapia externa no está indicada de rutina.

ESTADIO I B/II A:

El estadio I B incluye un amplio rango de tamaño tumoral, que va desde pequeñas lesiones hasta tumores de más de 6 cm, por lo que la conducta debe ser específica para cada caso:

El I B / II A ≤ 2cm : Braquiterapia : 75 - 85 Gy.
Radioterapia externa 45 Gy.

El I B/II,A 2-4 cm: Braquiterapia : 80 - 90 Gy Radioterapia externa 45 Gy.

ESTADIO II B : Braquiterapia : 85 - 90 Gy
Radioterapia externa 45 Gy.

ESTADIO III A: Braquiterapia : 85 - 90 Gy
Radioterapia externa 50 - 60 Gy

ESTADIO III B: Braquiterapia: 85 - 90 Gy
Radioterapia externa 50 - 60 Gy

ESTADIO IV A: Braquiterapia: 85-90 Gy
Radioterapia externa 50 - 60 Gy

Complicaciones del tratamiento actínico

Luego de la aplicación del tandem uterino para la braquiterapia, puede en algunas circunstancias, luego de 4 a 8 horas de su aplicación, presentarse un cuadro hipertérmico como resultado de la infección previa, la cual en general es de poca trascendencia, teniendo que ser retirado el aplicador, si ésta nocede con tratamiento antibiótico, hasta que se resuelva el problema.

Los efectos agudos del tratamiento radiante ocurren luego de la administración de 2.000 a 3.000 cGy causado generalmente por la acción ionizante de la radiación sobre los epitelios de la vejiga, intestino, etc., mientras que los efectos crónicos son debidos a endarteritis obliterantes y vasculitis en general, ocurriendo meses o años después de finalizado el tratamiento.

Las fistulas intestinales o vesicales suceden en el 1,5% de los casos, mientras que con una frecuencia mucho mayor del 6 al 8% se producen hemorragias intestinales, estrecheces intestinales, obstrucciones, etc., cuya gravedad es muy variable, llegando en algunos casos a ser graves.

Tratamiento quimioterápico

Existe información suficiente para afirmar que la quimioterapia neoadyuvante (es la empleada antes del tratamiento quirúrgico y/o radiante) puede lograr altas tasas de respuesta, tanto del tumor primario como de las metástasis ganglionares, con mejorías de la sobrevida libre de enfermedad, especialmente en estadios I B, y II con el empleo de distintos esquemas que también se aplican en diferentes tiempos. Entre las drogas más usadas se encuentra el cisplatino, carboplatino, bleomicina, vinblastina, 5 fluoruracilo, etcétera.

Los tumores respondedores son generalmente de mejor pronóstico, con resultados más satisfactorios al tratamiento quirúrgico y/o radiante posterior.

Tratamientos combinados

Recientes trabajos han demostrado las ventajas de la asociación de quimioterapia (basada en cisplatino) simultánea con tratamiento radiante en los estadios I B₂, al IV A; disminuyendo el índice de mortalidad entre un 30 y 40%. El cisplatino potenciaría el daño subletal inducido por radiaciones e inhibiría la reparación del daño potencial inducido también por las radiaciones.

La quimioterapia simultánea al tratamiento radiante (quimiorradioterapia concurrente) se debe aplicar en los casos que se decide por una terapéutica no quirúrgica. Esta asociación, si bien es beneficiosa, tiene más frecuentes efectos colaterales indeseables que la cirugía o el tratamiento radiante exclusivos, con aumento de la morbilidad terapéutica.

Opciones terapéuticas por estadios

I A: Si la profundidad de invasión es menor de 3 mm (diagnóstico hecho mediante una conización con márgenes libres) y sin compromiso del espacio vascular linfático, en pacientes jóvenes con deseos de preservar la fertilidad, se puede, en centros especializados, con un estricto control, considerar al cono como suficiente.

En casos de invasión entre 3 y 5 mm, la linfadenectomía es por lo general recomendada.

I B: Tanto la cirugía radical como el tratamiento radiante ofrecen los mismos beneficios. En tumores de más de 4 cm de diámetro mayor se puede aplicar quimioterapia neoadyuvante y posterior cirugía radical, lográndose de esta manera facilitar el acto quirúrgico. Los últimos trabajos muestran muy buenos resultados con el empleo de quimioterapia simultánea al tratamiento radiante (quimiorradioterapia concurrente).

Cuando se ha optado por el tratamiento quirúrgico y el material obtenido muestra compromiso parametrial y/o de los ganglios linfáticos regionales, se debe completar con teleterapia radiante, con una dosis de 50 Gy (5.000 cGy) en pelvis total.

II A: En este estadio como en el anterior el tratamiento quirúrgico radical o el tratamiento radiante completo (bráquiterapia y teleterapia) muestran resultados semejantes. La asociación de quimiorradioterapia concurrente ofrece una opción muy importante a tener en cuenta.

II B: Pocos centros efectúan tratamiento quirúrgico radical en este estadio. La indicación de bráquiterapia y teleterapia pélvica fue durante mucho tiempo el estándar terapéutico, discutiéndose el beneficio de la irradiación de la cadena lumboaórtica. En la actualidad, los resultados de la quimiorradioterapia concurrente hacen que dicha asociación sea muy

tenida en cuenta, en especial en tumores de gran volumen, evitándose con ésta técnica la irradiación de la cadena lumboaórtica.

III: El tratamiento radiante pélvano y lumboaórtico fue durante mucho tiempo el de elección. La quimioterapia neoadyuvante no mostró resultados importantes en la sobrevida de estos estadios. En la actualidad la quimiorradioterapia concurrente es una de las opciones más importante.

IV A: El tamaño del tumor primario es un factor que debe ser valorado para la elección terapéutica.

Si se ha efectuado una estadificación quirúrgica y no existe compromiso ganglionar lumboaórtico y el volumen tumoral pélvano es de tamaño reducido, sin compromiso parametrial, la exenteración pélviana es una de las indicaciones, siendo necesario evaluar, según los casos, la posibilidad de quimioterapia simultánea al tratamiento radiante.

IV B: No hay tratamiento estándar para este estadio. La terapéutica radiante puede ser usada como paliativo de la enfermedad central o metástasis a distancia. La quimioterapia ofrece respuestas temporarias con diferentes drogas:

Cisplatino (10-25%)

Ifosfamida (31%)

Paclitaxel (19%)

5 Fluorouracilo (19%)

La combinación de distintas drogas pueden mejorar la tasa de respuestas.

Tratamiento de las recurrencias

No hay por el momento tratamiento estándar de las recurrencias.

La exenteración pélviana logra una sobrevida a 5 años del 35 al 45%, pero sólo es aplicable cuando se cumplen los estrictos requisitos previamente explicados. La quimioterapia puede ser utilizada como paliativa.

La combinación de quimiorradioterapia es de utilidad para los casos de recidivas posquirúrgicas exclusivas.

Tratamiento de los casos incurables

Cuando el carcinoma va agotando las últimas reservas que le quedan a la enferma, con un tratamiento sintomático se intenta procurar cierto alivio.

El flujo sanioso, aparte de su olor nauseabundo, provoca lesiones en la piel de la vulva y regiones vecinas. Sus efectos se contrarrestan con lavados antisépticos y desodorantes y cambios frecuentes de apósito. La preservación de la piel se hará con medicación dermatológica apropiada.

Las metrorragias se tratarán según su intensidad mediante apretados taponamientos vaginales, electrocoagulación del cérvix y, en caso extremo, con ligadura bilateral de las arterias hipogástricas.

Si se establecen fistulas pueden ser convenientes las derivaciones urinarias o intestinales (colostomía).

El dolor es el síntoma más a tormentador. Para mi-

tigarlo se comenzará con analgésicos de uso corriente hasta llegar a los opiáceos. En algunos casos se podrá recurrir a la inyección intradural de alcohol y a la cordotomía en última instancia.

Cáncer de cuello uterino y embarazo

El cáncer de cuello uterino sigue siendo en nuestro país el primero en frecuencia, considerando los de origen ginecológico, a pesar de los esfuerzos implementados en las campañas que tienen por objeto la detección y el tratamiento de las lesiones precursoras. Afecta mujeres de bajo nivel socioeconómico en riesgo de embarazar, en las cuales la atención primaria de su salud no está garantizada.

El diagnóstico de cáncer motiva en la paciente una multitud de sentimientos angustiosos. Cuando se diagnostica cáncer de cuello asociado al embarazo, dichos sentimientos son más complejos debido al dilema terapéutico que se plantea: cómo tratar efectivamente el cáncer sin perjudicar al feto. Se ven involucrados varios profesionales del equipo de salud (ginecólogo, obstetra, oncólogo, radioterapeuta, neonatólogo) y la decisión no es fácil ya que la ocurrencia de cáncer de cuello asociado al embarazo no es lo suficientemente común para permitir obtener conclusiones basadas en los resultados del tratamiento de gran número de pacientes.

Con el propósito de estudiar el tema, el primer inconveniente radica en establecer qué variedad de cáncer se diagnostica con relación al estado grávido puerperal. La lesión intraepitelial de alto grado asociada al embarazo no ofrece necesidad de tratamiento inmediato, puede ser seguida por el tiempo necesario con colposcopia, Papanicolaou y biopsia escisional sin inconvenientes. La conización en cambio está indicada por excepción sólo en la sospecha de invasión. Esto es debido a la alta probabilidad de complicaciones que aumentan con el tiempo de la gestación y a la inutilidad terapéutica ya que los coños son pequeños con enfermedad residual en el 50% de los casos. El cáncer de cuello diagnosticado en el puerperio no plantea dificultad en la terapéutica, ya que suele ser igual a la ofrecida a pacientes no gestantes. Si bien no hay acuerdo en cuanto a la fecha límite de 3, 6 o 12 meses luego del parto, esto permite identificar una condición pronóstico. En cambio se plantea un conflicto real cuando el cáncer invasor se diagnostica durante el embarazo, ya que no es posible considerar tratamiento sin afectar la gestación.

Epidemiología

En la experiencia mundial, la asociación cáncer de cuello con el embarazo es poco frecuente. Dependiendo de la población estudiada la incidencia estimada correspondería a 1 caso en 1.000 a 10.000 emba-

razos, lo que hace a esta asociación algo bastante raro.

Si bien la incidencia real es difícil de determinar, entre las pacientes con cáncer de cuello, el 1 al 3% está embarazada en el momento del diagnóstico. Una revisión de trabajos realizada por Hacker estima en promedio 1 caso de gestación asociada cada 34 casos de cánceres de cuello.

Sin embargo el cáncer de cuello uterino es el que se asocia al embarazo con más frecuencia. El cáncer ginecológico (dentro de los cuales predomina el cáncer de cuello) y el cáncer de mama son los más comunes con relación a linfomas, sarcomas, melanoma y cáncer de tiroides.

El cáncer de cuello asociado al embarazo suele observarse en estadios evolutivos iniciales (alrededor del 75% de los casos en estadios I y IIa). La consulta médica y la pesquisa del cáncer cervical en el momento del embarazo y la imposibilidad de fertilización en los casos avanzados explican esta ocurrencia. Existe información controversial quizás debido a que se consideran en algunos trabajos alta proporción de cánceres puerperales que suelen evolucionar por más tiempo. Este hecho puede explicarse porque los síntomas de hemorragia genital no son por lo general atribuidos al cáncer sino a otras patologías de la gestación más frecuentes, favoreciendo la evolutividad y el diagnóstico tardío.

El promedio de edad varía entre 31 a 36,5 años, siendo de 15 a 18 años menores las pacientes embarazadas comparadas con los controles, y el promedio de paridad es de 4,5 embarazos. La variedad histológica más frecuente es la escamosa con relación al adenocarcinoma y parece que hubiera una asociación más frecuente entre el *glassy cell carcinoma* (una variedad muy rara de carcinoma adenoescamoso poco diferenciada) y el embarazo.

Tratamiento

La terapia del cáncer de cuello asociado a una gestación plantea un grave conflicto que afecta la relación médico-paciente. La disyuntiva puede expresarse en los siguientes términos: tratamos inmediatamente a favor de la madre en detrimento del feto o aguardamos viabilidad fetal para proceder primero al parto y luego al tratamiento del cáncer en perjuicio de la madre.

La decisión terapéutica se relaciona en primer término con el estadio de la enfermedad y en segundo término con la edad gestacional. Otros factores como los deseos de preservar el embarazo, el tamaño tumoral, el tipo histológico y la forma de crecimiento pueden influenciar la decisión. Por lo tanto el tratamiento debería ser altamente individualizado más que formar parte de un protocolo predeterminado. En términos generales, como en el cáncer no asociado al embarazo, los estadios iniciales son opera-

dos y los tardios irradiados. Antes de las 20 semanas de gestación se prefiere actuar de inmediato en detrimento del feto, y después de las 20 semanas se aceptan intervalos de espera aguardando la viabilidad fetal de 4 a 6 semanas antes de ofrecer tratamiento. Sin embargo, en circunstancias especiales, este intervalo puede ser prolongado.

Al considerar la utilidad del tratamiento no debemos olvidar las complicaciones que pueden ocurrir en el feto como consecuencia de la prematuridad.

Cirugía

En los estadios iniciales, que como observamos son los más frecuentes, se utiliza la cirugía radical (operación de Wertheim-Meigs) como alternativa.

En la gestación inicial se debe realizar la histerectomía radical con la gestación intrauterina *in situ*, con el objeto de disminuir el sangrado. En ocasiones es útil practicar la hysterectomía radical previamente a la linfoadenectomía pelviana para mejorar la exposición pelviana.

En la gestación avanzada el parto por cesárea debe hacerse previo a la hysterectomía radical. Algunos proponen incidir el útero longitudinalmente si el segmento no está formado, con la finalidad de evitar la incisión del tumor cervical y el sangrado (este último parece disminuir algo más si no se desprende la placenta, dejándola intrauterina, y se sutura el útero previo a la hysterectomía).

Durante el embarazo parece que hubiera más complicaciones operatorias, como el aumento del sangrado intraoperatorio, tiempo operatorio prolongado y riesgo incrementado de fistulas inducidas por cirugía o por radioterapia posterior, no obstante los planes quirúrgicos son más fáciles de identificar debido al edema.

Radioterapia

En los estadios avanzados se requiere tratamiento radiante y es la edad gestacional la que determina el momento del tratamiento.

Durante el primer trimestre se trata sin demora y la radioterapia provoca el aborto en forma efectiva. Se prefiere comenzar con teleterapia, el aborto se produce antes de alcanzar los 4.000 cGy y alrededor de los 30 días del inicio. El paso del aborto por el cuello no provoca consecuencias ni inmediatas ni tardías, relacionadas estas últimas con la posible diseminación del tumor. Luego de producido el aborto se completa el tratamiento radiante en forma y dosis.

Durante el segundo trimestre el efecto sobre el feto es menos predecible ya que el aborto puede retrasarse o, peor aún, puede producirse el aborto de un feto viable pero severamente dañado. La indicación de histerotomía con la evacuación uterina previo al tratamiento radiante obvia estos inconvenientes y ade-

más disminuye la ansiedad de la madre, que sufre la irradiación fetal pero puede complicarse con la formación de piómetra.

Durante el tercer trimestre se prefiere aguardar a la viabilidad fetal y proceder con la cesárea electiva antes de ofrecer el tratamiento radiante definitivo durante el puerperio.

La vía del parto

Existen objeciones importantes para impedir el parto por vía vaginal en la paciente con cáncer de cuello uterino y gestación avanzada. Puede producirse obstrucción del canal del parto, laceración cervical con hemorragia inmediata o tardía, infección intrauterina con sepsis materna y aun metástasis en el sitio de la episiotomía, motivos por los cuales siempre se prefiere el parto por cesárea.

Por otro lado las objeciones relacionadas con una probable diseminación del cáncer por vía linfohemática y un pronóstico desfavorable son sólo teóricas. Los casos diagnosticados en el puerperio padecieron en gran proporción el pasaje fetal por el cáncer, y sin embargo tienen igual supervivencia que los controles si se les equipara por estadio.

Supervivencia y pronóstico

Aunque la mayoría de los autores encuentran poca influencia del embarazo en la supervivencia, en muchos trabajos los resultados son difíciles de interpretar.

Los reportes más útiles comparan supervivencia en grupos de pacientes gestantes con controles, estratificando según la variable del estadio que es el determinante pronóstico más importante.

Las pacientes gestantes con cáncer inicial tienen una supervivencia a 5 años, similar al grupo de no gestantes del 75%, mientras que en el cáncer avanzado las pacientes gestantes tienen una supervivencia menor (16%) comparadas con controles (28%).

En muchos estudios las pacientes diagnosticadas posparto, tienen peor pronóstico que las diagnosticadas durante el embarazo, no obstante este hecho está más bien en función del estadio pues existe una mayor proporción de cáncer avanzado en el puerperio. No se ha podido apreciar un pronóstico distinto en grupos de pacientes con cáncer diagnosticado en el puerperio y en controles no gestantes igualados en edad y estadio.

Nuevas alternativas

Espera planificada (planned delay)

Algunos autores sostienen que retrasar el tratamiento por más tiempo (por más de las 6 semanas aconsejadas) no influencia negativamente la sobrevida.

A medida que se reconoce el efecto del estadio y que se desestima la influencia de la gestación en la supervivencia, la propuesta de la demora con el propósito de disminuir la morbilidad fetal adquiere otra perspectiva.

Los reportes actuales se basan en pocos casos de carcinomas escamosos estadio Ib diagnosticados en el primer trimestre, con períodos de espera prolongados hasta el tratamiento. Los pacientes son seguidos con diferente método durante la espera con la finalidad de observar la estabilidad del tumor. No se han detectado progresiones ni diferen-

cias de sobrevida luego del tratamiento, a pesar del poco tiempo de seguimiento, y como es de suponer, la espera disminuye la patología neonatal asociada.

Quimioterapia

Se pueden emplear algunos agentes quimioterápicos luego del 4º mes de gestación, mientras se aguarda la viabilidad fetal con el propósito de inhibir la progresión tumoral, sin provocar efectos adversos en el feto. En los últimos años los ensayos con cisplatino fueron los más utilizados.

22 Patología vaginal

Numerosos procesos que asientan en la vagina ya han sido estudiados en los capítulos que corresponden a infección genital, flujo, prolapso, heridas y malformaciones genitales. En el presente capítulo consideraremos los aspectos restantes, de los cuales los tumorales son los de particular interés.

Quistes de la vagina

En la pared vaginal pueden desarrollarse distintos tipos de quistes. Su origen es disembioplásico, y se distinguen por su localización y su revestimiento epitelial en:

- a) Quistes del conducto de Gartner. Se forman a partir de restos del conducto mesonéfrico, son laterales o anterolaterales y están revestidos por un epitelio cúbico no mucíparo. Se localizan a distintas alturas, desde el introito hasta los fondos de sacos vaginales laterales (Fig. 22-1).

- b) Quistes paramesonéfricos. Originados en restos müllerianos, se encuentran cerca del vestíbulo y tienen un epitelio cilíndrico mucíparo o ciliado.
- c) Quistes por inclusión epitelial. Se desarrollan a partir de islotes del epitelio pavimentoso vaginal incluidos en el espesor de la capa fibromuscular, generalmente por disembrioplasia, aunque en ocasiones estos restos epiteliales del revestimiento vaginal pueden haber quedado incluidos como resultado de la cicatrización de una lesión traumática (desgarros, episiotomía, etc.). Los quistes están revestidos por un epitelio pavimentoso y en su cavidad se acumulan células pavimentosas descañadas, las cuales forman un contenido espeso y blanquecino. En su crecimiento llegan a desplazar la mucosa vaginal suprayacente, sobre-elevándose y formando un abultamiento renitente. La sintomatología es la propia del abultamiento que producen (sensación de cuer-

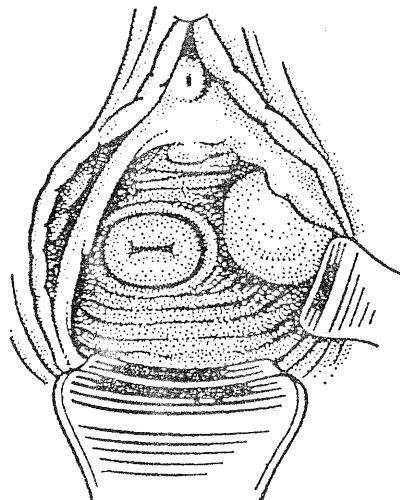
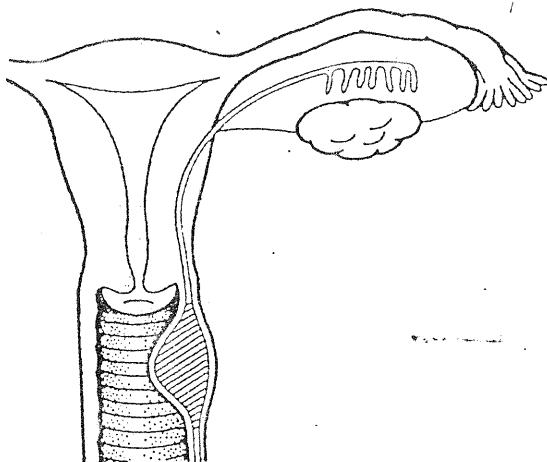


Fig. 22-1. Quiste vaginal originado en el conducto de Gartner.

po extraño o de peso, trastornos en las relaciones sexuales). Ocasionalmente se infectan. El *tratamiento* de las distintas formas de quistes es su extirpación quirúrgica.

Endometrosis vaginal

En la mucosa vaginal pueden encontrarse focos de endometrosis externa, ya sea en las paredes vaginales o en los fondos de saco. A veces se abren en la superficie de la mucosa, y en este caso se presentan como un pequeño orificio por el cual mana sangre en el momento de la menstruación, de manera similar a como lo hace por el orificio externo del cuello. En otros casos son cerrados y forman pequeñas cavidades quísticas de contenido hemorrágico correspondiente a sangre menstrual coleccionada. Estos quistes hacen prominencia en la superficie de la mucosa, a través de la cual se los observa, por transparencia, de un color azulado. Los focos endometrósicos están constituidos histológicamente por tejido endometrial, con glándulas y estroma citógeno, y depósitos hemosiderínicos. Su patogenia sería, probablemente, el implante sobre lesiones traumáticas de la mucosa vaginal de pequeños fragmentos de endometrio, vehiculizados por la sangre menstrual, en raspados uterinos, etcétera.

Adenosis vaginal

Consiste en la presencia de focos de mucosa glandular, heterotópica, con un epitelio cilíndrico en la mucosa vaginal en lugar del revestimiento pavimentoso normal. Se observan desde pequeños focos milimétricos hasta extensas zonas de color rojizo que contrastan con la mucosa pavimentosa normal, que es blanquecina. Histológicamente, se comprueba que el epitelio cilíndrico forma glándulas o estructuras papilares, y puede haber focos de metaplasia pavimentosa a partir de las células de reserva, de un modo semejante a lo que ocurre en el ectropión de la mucosa endocervical en el exocervix. Los focos de adenosis pueden llegar a cubrirse totalmente por el epitelio pavimentoso metaplásico.

La adenosis vaginal se suele observar en niñas o mujeres jóvenes cuyas madres fueron tratadas durante el embarazo con dietilestilbestrol, especialmente si se administró antes de la 18^a semana de la gestación, ya que luego de ese periodo la vagina se halla formada. La afección es clínicamente asintomática, aunque en oportunidades se manifiesta por *sinusorragias*, y se descubre al examen en la forma mencionada de zonas rojas; los focos pequeños son mejor identificados con ayuda del colposcopio.

La importancia adquirida por la adenosis vaginal en la bibliografía de los últimos años se debe a su vinculación con el *carcinoma vaginal de células clara-*

ras. En nuestro país son de rara observación ya que el referido medicamento, utilizado con frecuencia antes de conocer sus efectos en Estados Unidos y en otros países para el tratamiento de la amenaza de aborto, casi no ha sido empleado.

Granuloma de cúpula vaginal poshisterectomía

En pacientes en las cuales se ha efectuado una histerectomía es relativamente frecuente la formación de granulomas en la cicatriz de la cúpula vaginal, a veces como reacción a algún fragmento de hilo quirúrgico remanente. Se presenta como una *pequeña formación poliposa de color rojizo, friable y sanguinolenta*, constituida histológicamente por un tejido de granulación inespecífico con abundantes vasos de neoformación y, a veces, células gigantes multinucleadas de tipo cuerpo extraño que rodean fragmentos de hilo. Estos granulomas pueden producir *pequeñas hemorragias o sinusorragias* o ser *asintomáticos* y descubiertos en un examen de control luego de la operación. Su aspecto es característico. En los casos en que la histerectomía fue practicada por una neoplasia se plantea el diagnóstico diferencial con una recidiva, lo cual se dilucida por la biopsia. El tratamiento es la extirpación.

Tumores benignos

Son poco frecuentes. Los papilomas se originan a veces en la mucosa vaginal; más raros son los tumores mesenquimáticos benignos (leiomiomas, fibromas) desarrollados en el espesor de la pared fibromuscular. El tumor benigno más común es el denominado *pólipo fibroepitelial o fibroma pediculado*. Forma una masa poliposa pediculada, de consistencia firme, que se proyecta en la luz de la vagina. Está constituida por una proliferación fibromatosa central cubierta por epitelio pavimentoso, el cual en ocasiones se ulcerá. El tratamiento de los tumores benignos es la extirpación quirúrgica.

Los *condilomas* son formaciones papilomatosas de origen viral, que se encuentran generalmente en asociación con lesiones similares de la vulva (véase Patología vulvar).

Divertículos uretrales

Son pequeñas formaciones saculares producidas en la pared uretral posterior, con frecuencia en su tercio inferior, ubicadas en el tabique uretrovaginal (fig. 22-2).

Su origen es muy discutido. Para algunos serían congénitos y para otros adquiridos, productos de traumatismos obstétricos, quirúrgicos, etc., o motivados por infecciones de las glándulas periuatrales, con formación de abscesos que luego, al abrirse y verter su contenido purulento en la uretra, dan lugar

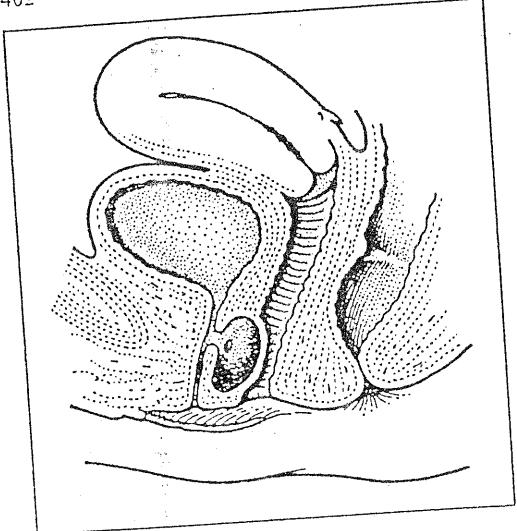


Fig. 22-2. Divertículo de la uretra.

a la cavidad del divertículo; su pared está constituida por una capa conectiva con regueros de infiltración inflamatoria crónica y un revestimiento epitelial transicional, que puede estar reemplazado por una reacción granulomatosa.

Algunos divertículos son asintomáticos, mientras que otros se manifiestan por disuria o polaquiuria, o por un goteo urinario posmictorial determinado por el vaciamiento de la pequeña cavidad del divertículo. En ocasiones, la paciente tiene sensación de cuerpo extraño o disparesia. Como complicaciones, son de señalar la infección, la fistulización y la formación de cálculos.

Diagnóstico

Al efectuarse el tacto se reconoce un tumor reniente (salvo que contenga un cálculo) sobre la pared anterior de la vagina, de 2 a 4 cm de diámetro, que al ser comprimido ocasiona la salida de orina por el meato uretral. El divertículo puede también reconocerse por la uretroscopia, por su relleno con sustancia opaca en la radiografía o, simplemente, deslizando sobre la pared posterior de la uretra un catéter ligeramente acodado.

Tratamiento

Extirpación quirúrgica.

Neoplasia intraepitelial vaginal (VAIN)

La neoplasia intraepitelial vaginal frecuentemente acompaña a la neoplasia cervical intraepitelial (CIN), teniendo generalmente causa común. Se puede pre-

sentar en continuidad con la lesión cervical o como satélites independientes, pero generalmente de la parte superior de la vagina.

De igual manera que el CIN, es asintomática, pudiendo presentarse como una lesión acetoblanca en forma de puntillado o a diferencia del cuello con frecuencia toma el aspecto verrugoso.

Al igual que en otras localizaciones (cervical vulvar) de acuerdo a su compromiso epitelial se dividen en VAIN I-II-III relacionándose con distintos tipos de HPV, predominando en las lesiones de bajo grado los tipos 6 y 11 y en los de alto grado, 16 y 18.

Las imágenes colposcópicas son en parte semejantes a las de cuello uterino, pero no muestran la posibilidad diagnóstica tan precisa como en éste, tal vez por la falta de zona de transformación.

Son múltiples los tratamientos propuestos, dependiendo ellos del grado y extensión del VAIN, como ser topicaciones con ácido tricloroacético para las lesiones circunscriptas y de bajo grado, o crema con 5 fluorouracilo para las más extensas. La criocirugía es una técnica que en la actualidad está siendo dejada de usar en esta localización, tomando realce especialmente en las lesiones de alto grado circunscriptas, la vaporización con láser, excisión con loop, llegándose a proponer en casos excepcionales de VAIN III muy extendidos, especialmente en mujeres hysterectomizadas, la colectomía total con reconstrucción vaginal o inclusive el tratamiento radiante.

En general los VAIN son de muy buen pronóstico, siendo su potencial evolutivo a lesiones invasoras muy bajo, por lo que si bien desde el punto de vista histopatológico se asemeja a los CIN, desde el punto de vista evolutivo difieren totalmente.

Cáncer vaginal

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) determinó que el cáncer que compromete vagina y cuello debe ser considerado un cáncer de cuello extendido a vagina y los tumores que comprometen vulva y vagina como de vulva extendida a vagina, sólo los tumores vaginales con indeminidad cervical y vulvar pueden ser clasificados como primitivos de la vagina.

El cáncer primitivo vaginal es uno de los tumores más infrecuentes de la mujer, lo que está en llamativo contraste con lo que sucede con el cuello uterino, mientras que los tumores secundarios son frecuentes, ya sea por extensión directa de tumores del cuello, vulva, uretra, vejiga y recto, o por metástasis de carcinomas de endometrio, ovario y enfermedad trofoblástica gestacional.

Desde el punto de vista histológico, el más frecuente es el epidermoide o pavimentoso, con sus distintos grados de diferenciación. La asociación de cáncer cervical y el virus del papiloma humano

(HPV) sugiere que el cáncer vaginal puede tener una similar asociación.

El adenocarcinoma, en especial el tumor de células claras, presenta una posible relación con la exposición intrauterina a dietilestilbestrol, existiendo sin embargo un número importante de casos que no presentan este tipo de relación. Se desarrolla generalmente en mujeres muy jóvenes, con un promedio de edad de 19 años.

El melanoma es muy raro y a diferencia del anterior se presenta en mujeres de más de 55 años en estadios generalmente avanzados.

Los sarcomas son extremadamente infrecuentes, predominando los fibrosarcomas y los leiomiosarcomas.

El rabdomiosarcoma embrionario, en su forma de sarcoma botroide, se diagnostica generalmente en la infancia, siendo por su sensibilidad a los agentes quimioterápicos (Vincristina, Actinomicina D, ciclosfamida, etc.) plausible de un tratamiento sistémico seguido en algunos casos de un tratamiento conservador quirúrgico o actínico. Estos tumores también pueden ser observados en el cuello uterino en mujeres adultas o en el cuerpo uterino en la posmenopausia.

El síntoma más común del cáncer de vagina es el sangrado, y en los casos avanzados según sea su localización anterior o posterior puede producir retención urinaria, hematuria, pérdida de orina continua por fistulas o tenesmo rectal, proctorrágia, etcétera.

Al igual que en otros cánceres genitales, la FIGO acepta para su clasificación clínica, además de una cuidadosa exploración física, los siguientes estudios: cistoscopia, rectoscopia, colposcopia, radiografía de tórax (previa confirmación histológica).

La información obtenida de otros estudios como la linfografía, tomografía computada, resonancia nuclear magnética, etc. pueden ser útiles para planear el tratamiento pero no pueden modificar el estadio clínico.

Existe una correlación entre la clasificación de la FIGO y la del TNM.

Las definiciones de las categorías T se corresponden con los diferentes estadios aceptados por la FIGO. Se incluyen ambos sistemas para su comparación (figs. 22-3 a 22-8).

Normas para la clasificación

La clasificación sólo se aplica a los carcinomas.

Se excluyen los tumores presentes en la vagina, como crecimientos secundarios a partir de localizaciones genitales o extragenitales.

Un tumor que se ha extendido hasta el hocio de tenca y ha alcanzado el orificio externo del útero se clasifica como carcinoma cervical uterino.

Un tumor que afecta a la vulva se clasifica como carcinoma de vulva.

Debe existir confirmación histológica de la enfermedad.

Estadificación

Categorías TNM	Estadios FIGO	
TX		No se puede evaluar el tumor primario.
T0		No existen signos de tumor primario.
Tis	0	Carcinoma <i>in situ</i> .
T1	I	Tumor limitado a la vagina (fig. 22-3).
T2	II	Tumor que invade los tejidos paravaginales, pero no la pared pélvica (fig. 22-4).
T3	III	Tumor que se extiende a la pared pélvica (fig. 22-5)
T4	IV A	Tumor que invade la mucosa vesical o rectal y/o se extiende más allá de la pelvis menor (fig. 22-6).
		Nota: La presencia de edema bulloso no es evidencia suficiente para clasificar un tumor como T4.
M1	IV B	Metástasis a distancia

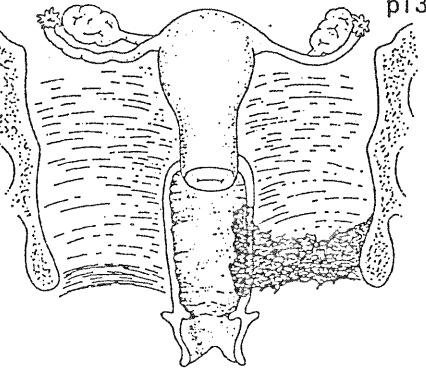
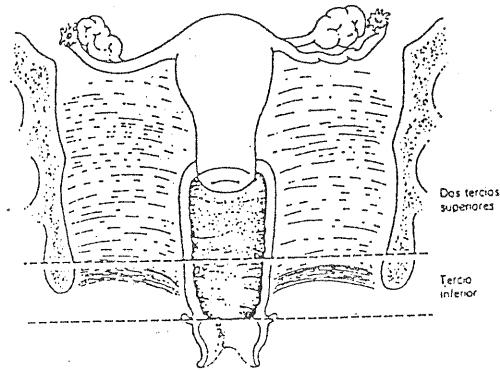


Fig. 22-5. T3 Tumor que se extiende a la pared pélvica.

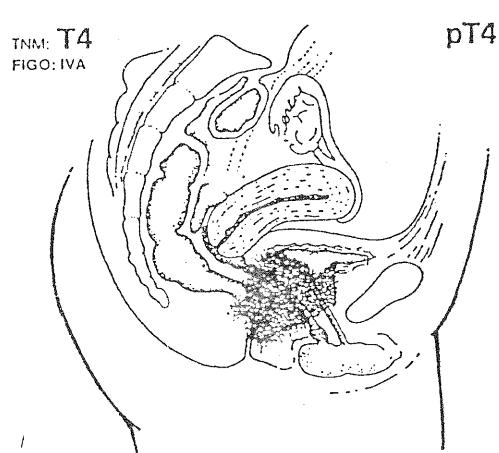
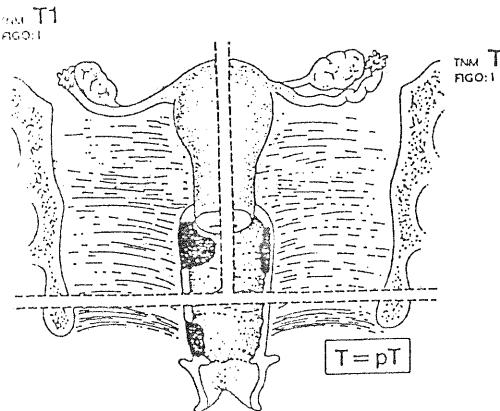


Fig. 22-3. T1 Tumor limitado a la vagina.

Fig. 22-6. T4 Tumor que invade la mucosa uretral o rectal.

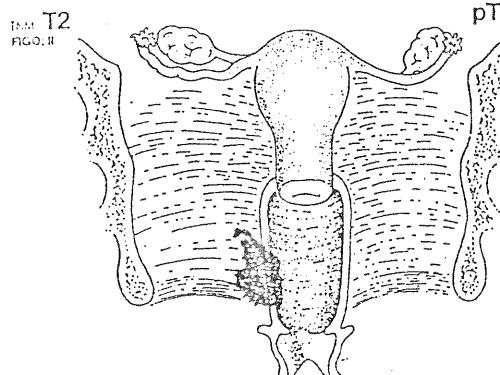


Fig. 22-4. T2 Tumor que invade los tejidos paravaginales, pero no la pared pélvica.

N - Ganglios linfáticos regionales

- Nx No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
N0 No se demuestran metástasis ganglionares regionales.

Dos tercios superiores de la vagina

- N1 Metástasis en ganglios linfáticos iliolípálicos.

Tercio inferior de la vagina

- N1 Metástasis en ganglios linfáticos inguinales unilaterales.
N2 Metástasis en ganglios linfáticos inguinales bilaterales.

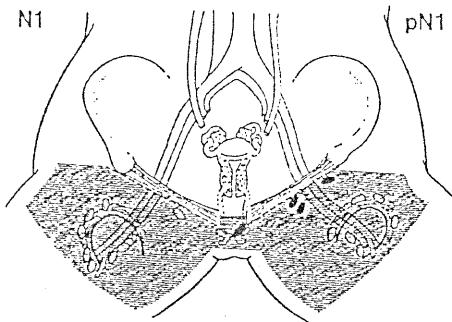
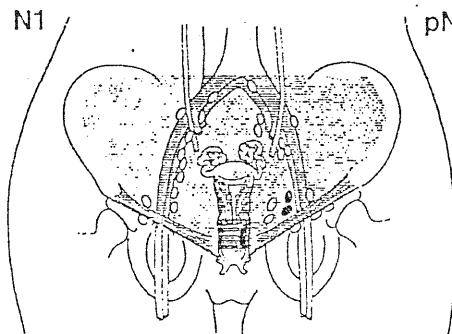


Fig. 22-7 y 22-8. N1. Metástasis en ganglios linfáticos regionales homolaterales.

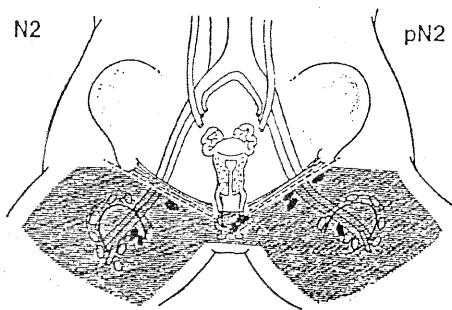


Fig. 22-9. N2. Metástasis en ganglios linfáticos regionales bilaterales.

pN1 Tratamiento

Para entender las propuestas terapéuticas debemos primero conocer cuáles son las vías de diseminación de ésta localización tumoral. Si la lesión se desarrolla en la parte superior de la vagina su diseminación es muy parecida a la del cuello uterino, pudiendo comprometer órganos vecinos y dar metástasis en los ganglios obturadores iliacos y lumboabórticos.

Si el tumor se desarrolla en el tercio inferior de la vagina su diseminación es semejante a la del cáncer de vulva, con posibilidades de dar metástasis en los ganglios inguinales (superficiales y profundos) y posteriormente a los intrapélvicos. El problema es cuando no se puede determinar, dada la extensión de la enfermedad, si corresponde a un origen superior o inferior, existiendo en estos casos todas las posibles vías de diseminación.

En general estos tumores son tratados mediante terapia radiante, combinando la radiación intracavaria y la teleterapia según el estadio evolutivo de la enfermedad, sin embargo muchos centros para los estadios I prefieren el tratamiento quirúrgico basado en la colpectomía radical con la linfadenectomía correspondiente. La sobrevida por estadios es menor que para el cáncer de cuello uterino, siendo ésta a 5 años para: E I, 70%; E II, 45%; E III, 30%; E IV, 17%.

Tumores secundarios

Son mucho más frecuentes que los primitivos. La vagina se ve comprometida a menudo por extensión directa de carcinomas de órganos vecinos, como el del cuello uterino, de la vulva y del recto; también pueden producirse por embolización linfática. En la cúpula vaginal por histerectomía se observan además recidivas de carcinomas del cuerpo o del cuello uterino, y más raramente, del ovario. El coriocarcinoma suele dar metástasis vaginales, que se presentan como un nódulo rojizo y hemorrágico.

En todos estos casos el tratamiento es el planificado para el tumor primitivo, al cual la propagación vaginal lo ubica como un estadio avanzado.

23 Patología vulvar

La vulva, por su condición de único órgano externo del aparato genital femenino, y por lo tanto más fácil de examinar, debe ser el de patología mejor conocida y más rápidamente detectada. Sin embargo, no sucede así, primero porque numerosas afecciones pasan inadvertidas a causa del somero examen que habitualmente se hace de la vulva, excepto en los casos en que la sintomatología obliga al médico a prestarle particular atención, y en segundo lugar por lo intrincado de su patología, algunos de cuyos cuadros todavía son discutibles.

La patología vulvar ya en parte fue descrita en diversos capítulos de esta obra, de manera que para evitar repeticiones nos remitimos a ellos.

El examen semiológico de la vulva debe ser efectuado en forma minuciosa, para poder detectar pequeñas lesiones de escasa sintomatología, pero que pueden ser de gran significado.

Muy importante es el estudio de la anatomía vulvar en casos de ambigüedad sexual (véase Intersexos).

Las lesiones traumáticas pueden ser el resultado de la desfloración o de la práctica sexual incorrecta, pero particularmente como consecuencia de los partos (véase Heridas genitales).

Procesos inflamatorios

Los procesos flogísticos de la vulva reciben la denominación genérica de vulvitis. Con frecuencia la semimucosa y la mucosa de la cara interna de los labios mayores y menores y del vestíbulo sufren inflamaciones cuyos caracteres son comunes a los de la vagina, a los cuales a menudo se asocian constituyendo una vulvovaginitis. Diversos procesos generales como la diabetes, anemias, uremia, alergia, leucosis, hipovitaminosis, etc., son factores predisponentes que deben ser investigados y a los que se tratará —si existieran— simultáneamente con la lesión vulvar.

Los epitelios vulvares son afectados por distintos agentes microbianos, micóticos, parasitarios y víricos, cuyas lesiones han sido descritas en los capítulos correspondientes. La piel que recubre la cara externa de los labios mayores y el monte de Venus puede sufrir los mismos procesos inflamatorios que la piel con abundantes folículos pilosebáceos de otras

partes de la economía. Entre ellos se destacan las folliculitis y las hidrosadenitis, estas últimas por infección de las glándulas sudoríparas, que a veces llegan a la supuración. También pueden observarse forúnculos, ántrax e impétigos. Asimismo, en la región pilosa ocasionalmente se hallan parásitos. Los más comunes son el *Phthirus inguinialis* y el *Sarcopetes scabiei* var. *hominis*. Este se localiza, más que en la vulva misma, en sus vecindades, el abdomen inferior y los surcos genitocrurales.

Recordamos que diversas dermatosis pueden afectar a la vulva, sea aisladamente o formando parte de un proceso generalizado (eccema en sus diversas formas, psoriasis, acné vulvar, liquen ruber plano, etcétera.).

Además de los procesos citados, se observan tam-



Fig. 23-1. Quiste de la glándula de Bartholin

bien vulvitis inespecíficas, que no responden a esos agentes y son producidos por factores irritativos mecánicos (másturbación, equitación, uso de ropa muy ajustada, etc.), físicos (calor, radiaciones, etc.) y químicos (medicamentos irritantes o cáusticos), o por sensibilización a ciertas fibras textiles, etc. Producen habitualmente sensación de prurito o ardor y flujo. Al examen se observa el enrojecimiento de la mucosa, que puede mostrar pequeñas zonas de excoriación o ulceración. Cuando el proceso se hace crónico, ocasiona trastornos de la maduración del epitelio (acantosis, hiperqueratosis), el cual toma el aspecto de placas blanquecinas que deben ser diferenciadas de las producidas por distrofias, displasias y alteraciones discrómicas. El tratamiento consiste en la eliminación de los factores irritantes y terapia antiinflamatoria local.

Una vulvitis curiosa y de rara observación es la producida por larvas de la mosca *Cochliomyia hominivorax*, las cuales provocan una lesión ulcerosa (por donde se puede ver la salida de las larvas), que desencadena intenso prurito y dolor punzante, acompañados a menudo de flujo sanguinolento. Las larvas se extraen fácilmente aplicando sobre la lesión una gasa impregnada en éter o cloroformo, soluciones de fenol, timol, etc. Una medicación casera que da buenos resultados es la aplicación de infusiones de albahaca o tabaco. El proceso cura espontáneamente en pocos días.

Quistes de la vulva

Se originan en distintas estructuras anatómicas o vestigiarías.

a) Quistes de las glándulas de Bartholin (fig. 23-1). Son los más frecuentes de la vulva y se producen por la retención de material secretorio como consecuencia de la obstrucción de los conductos excretores. Si no está vinculado a un proceso inflamatorio, el contenido es mucinoso cristalino y la superficie interior lisa y brillante. Con más frecuencia, sin embargo, la obstrucción proviene de una infección de la glándula, en la mayoría de los casos gonocócica, aunque puede ser producida por estafilococos u otros gérmenes. En estos casos el contenido es purulento, formando un empieína glandular, y la superficie interior del quiste es irregular a causa del remplazo del revestimiento epitelial del conducto en que se originó el quiste por un revestimiento granulomatoso.

El tratamiento de estos quistes es quirúrgico y consiste en su extirpación. En las bartholinitis quísticas supuradas se efectúa el avenamiento del material purulento y la marsupialización del quiste.

b) Quistes del conducto de Gartner. Son disem-

brioplásicos, formados a partir de restos del conducto mesonéfrico. Tienen similares características que los de la vagina.

- c) Quistes de inclusión epidérmica. Se forman por islotes de epitelio pavimentoso epidérmico incluidos en la dermis o a partir de glándulas sebáceas ocluidas con metaplasia pavimentosa. Se observan generalmente en los labios mayores y contienen un material blanquecino espeso.
- d) Quistes de las glándulas de Skene. Son poco frecuentes. Aparecen como pequeñas formaciones quísticas, con revestimiento epitelial cúbico o cilíndrico, situados en la localización de esta glándula.

Malformaciones de la vulva

Las malformaciones puras de la vulva son poco frecuentes. La mayor parte de los trastornos en el desarrollo de la vulva se encuentran tomando parte del cuadro de distintos estados intersexuales (véase Intersexos). La única malformación de importancia práctica es el himen imperforado, el cual puede pasar inadvertido hasta la menarca, a partir de la cual la sangre de las sucesivas menstruaciones se va acumulando en la vagina para formar un hematocolpos, e incluso en el útero, de manera semejante a lo que ocurre en las malformaciones de la vagina.

El cuadro clínico consiste, por una parte, en una aparente amenorrea primitiva, y por otra, en la formación de un tumor hipogástrico renitente, que corresponde al colpohematometra. Al examen se observa el himen imperforado y abombado. El tratamiento consiste en la centesis del himen, con lo cual se evacua el material hemorrágico.

Trastornos de la pigmentación

La pigmentación normal de la semimucosa vulvar se debe a dos tipos de células: los melanocitos dendríticos distribuidos en la capa basal del epitelio pavimentoso y los queratinocitos basales con pigmento melánico en su citoplasma. De la distribución regular y de la cantidad de estas células y de su contenido pigmentario dependen la intensidad y uniformidad de la pigmentación. Los trastornos de la pigmentación pueden ser por falta o por exceso.

- a) Hipopigmentación. La vulva puede verse afectada por trastornos generales de la pigmentación, como el vitíligo y el albinismo. La leucodermia, en cambio, es una despigmentación localizada de la semimucosa vulvar en una zona donde ha habido un cuadro inflamatorio.
- b) Hiperpigmentación. En estos casos se observa una melanosis por aumento de la pigmentación melánica del estrato basal en la zona

afectada, sin otras alteraciones en el epitelio o en el corion. Las lesiones hiperpigmentadas focales corresponden al lentigo simple o a nevos de distinto tipo.

Prolapso de la mucosa uretral

El prolapso de la mucosa se produce por una laxitud de la fascia periuretral, la que podría vincularse a una falta de estrógenos, sumada a la acción de la presión intraabdominal. Se observa en cualquier edad, pero es más frecuente en niñas y en la posmenopausia. La mucosa prolapsada se presenta como masas polipoideas y tejidas, que pueden llegar a hacer protrusión entre los labios mayores. En las niñas se plantea el diagnóstico diferencial con un sarcoma botrioides (véase Patología vaginal). Histológicamente se observa una mucosa con edema, vasos congestivos y un grado variable de infiltración inflamatoria del corion. El tratamiento consiste en la resección de la mucosa prolapsada.

LESIONES EPITELIALES BENIGNAS DE LA VULVA

Estas lesiones están vinculadas histológicamente con el antiguo concepto de distrofias vulvares, propuesto por Jeffcoate, en 1961. Este autor denominó como tales a un conjunto de lesiones vulvares de evolución crónica, de color blanquecino, intensamente pruriginosa y de etiología desconocida. Asoció también, en su etiopatogenia, la vinculación de estos hallazgos con trastornos del metabolismo hidrocarbonado y del ácido clorhídrico, concepto éste posteriormente dejado de lado, puesto que se demostró que era más la consecuencia de una asociación etaria que de una verdadera vinculación etiológica. En efecto, la gran mayoría de estas pacientes eran posmenopáusicas añosas y en ellas es común encontrar una moderada hipoclorhidria gástrica o bien una discreta hipoglucemía sin ninguna influencia en el curso de la patología vulvar. No obstante este error conceptual condujo durante algunos años a aumentar la confusión internacional en lo referente a las distintas propuestas terapéuticas.

El término de distrofias vulvares fue rápidamente aceptado, aun por la Sociedad Internacional para el estudio de la Patología Vulvar, incluyendo, en principio, tres entidades sobre las que se discutía desde hacía más de 10 años; ellas eran el liquen escleroso y atrófico (LEA), la craurosis vulvar y la antigua leucoplasia.

Liquen escleroso y atrófico

Descripta por Hallopeau en 1887, es una patología que afecta la piel como las semimucosas.

Presenta un aspecto microscópico característico: hay hiperqueratosis con adelgazamiento marcado de

la epidermis y disminución o aplanamiento de las papillas dérmicas, juntamente con la desaparición del pigmento melánico. Pero quizás lo más trascendente del cuadro histológico es el aspecto homogéneo de la dermis, con hialinosis marcada, desaparición casi total de las fibras elásticas y con muy escasos núcleos y vasos. Por debajo de esta dermis aparece un profuso infiltrado linfoplasmocitario.

Esta histología, con características vinculables a la esclerodermia, refuerza el concepto de definir a esta entidad como relacionada con la autoinmunidad, hecho que explica, además, las innumerables propuestas terapéuticas.

Desde el punto de vista clínico, comienza a manifestarse bajo la forma de placas o máculas liquenoides, blanquecinas, pruriginosas, que a medida que transcurre el tiempo tienden a confluir entre sí. Estas placas liquenoides, en forma confluente, tal como si fuesen una esclerodermia circunscripta, tienden a reemplazar anatómicamente a las estructuras vulvares con imágenes más o menos simétricas, lo cual dio lugar a una serie de denominaciones sin mucho valor clínico, tales como en gorro frigio, cuando afecta la zona periclitoridea, en 8, cuando compromete los labios mayores y el perineo, o en flor de loto, cuando se extiende a la raíz de los muslos. (Fig. 23-2 A-B-C).

Es cierto que el pico etario de presentación es en la menopausia, cerca de los 60 años de edad, pero no es imposible observar placas de LEA en las mujeres jóvenes y aun en las niñas. Como demostración de su probable origen autoinmune, Jeffcoate intercambió injertos de piel de LEA con piel sana de muslo, llevando a la transformación en LEA de este último colgajo y a la curación del liquen vulvar al ser llevado al muslo. Estas imágenes o placas liquenoides se manifiestan clínicamente con prurito y disparesunia. El prurito es, por un lado, originado por la hialinosis propia de la dermis que compromete las terminaciones sensitivas, tan ricas en la vulva, y por otro lado, generado por la agresión de agentes externos: microbianos, micóticos, virales, traumáticos, físicos, farmacológicos, etc., favorecidos en su acción por un epitelio que se defiende mal. Por razones no del todo bien definidas, el LEA en las zonas extragenitales no presenta prurito.

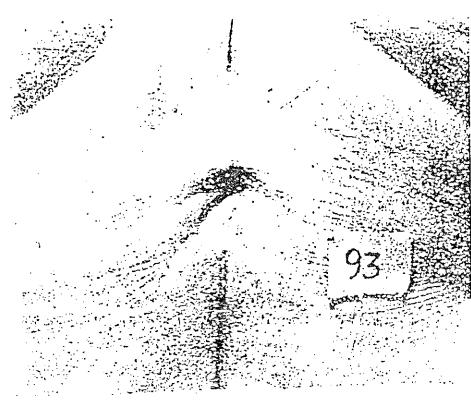
La disparesunia es una lógica consecuencia de la disminución de la elasticidad y de la pérdida de la capacidad de lubricación vulvar.

A medida que el proceso avanza localmente y las estructuras macroscópicas de la vulva son reemplazadas por estas liquenoides, se puede llegar a la estrechez retráctil del introito, proceso éste que fue definido en 1885 por Breisky como craurosis vulvar. Es decir que la craurosis no es una entidad nosológica distinta al LEA, sino una fase evolutiva manifiesta, con el mismo sustrato histopatológico.

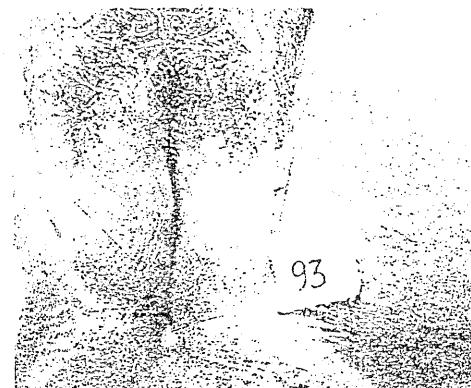
Es altamente discutido el potencial de malignización del LEA. Se han publicado algunos casos en los que



A



B



C

Fig. 23-2. A. Líquen escleroso; B. líquen escleroso perineal; C. líquen escleroso extendido al muslo

se encontraron imágenes de líquen vecinas a un carcinoma vulvar, pero parecía ser más una asociación de patologías que una verdadera transformación, por lo que no es considerada una lesión con potencial de malignización.

Otro de los temas de discusión fue el cuestionamiento referente a si esta entidad es realmente un epitelio atrófico. Algunos de los autores extranjeros, tales como Clark o Friedrich, afirman que, dado que se ha demostrado que este tejido tiene mayor captación de fósforo radioactivo y superior concentración de ácidos nucleicos que el epitelio vulvar normal, debería ser llamado líquen escleroso simplemente, excluyendo la terminología de atrófico. Es más un tema semántico que de concepto, puesto que, desde otro punto de vista, un epitelio que no protege, no lubrica, no se regenera, etc., es funcionalmente atrófico.

Hiperplasia epitelial

Está vinculada histológicamente con la denominación de leucoplasia. Desde comienzos de siglo, la escuela inglesa, con Bonney como referencia, aplicaba un concepto evolutivo a estas entidades, postulando que el proceso comenzaba como leucoplasia (vulvitis leucoplásica), prosiguiendo como un líquen escleroso y finalizaba al cabo de años como craurosis vulvar. Los investigadores franceses, por el contrario, sostenían la posición de que se trataba de dos patologías diferentes, aunque frecuentemente coexistían en la misma paciente; tal es el concepto actual.

Se trata de una lesión que aparece cerca de los 50 años de edad. Se presenta como placas blanquecinas habitualmente bien delimitadas, muy pruriginosas, ubicadas exclusivamente en la semimucosa vulvar. (Fig. 23-3).

Desde el punto de vista histológico se caracteriza



Fig. 23-3. Hiperplasia epitelial simple

por hiperqueratosis, marcado aumento en el espesor del epitelio a expensas del estrato espinoso de Malpighi (acantosis), incremento en el número y tamaño de las papilas dérmicas (papilomatosis) y un infiltrado linfoplasmocitario en la dermis profunda.

Como se puede apreciar, existen claras diferencias entre la hiperplasia epitelial y el LEA. La primera es una patología del epitelio, que afecta exclusivamente las semimucosas y no reemplaza a las estructuras macroscópicas de la vulva. El LEA es una patología del corion, vinculado con la autoinmunidad y que compromete tanto la piel como la semimucosa.

Durante muchos años se sobredimensionó el potencial de malignización de las lesiones hiperplásicas, de tal manera que Taussig, por ejemplo, publicó en 1940 que el 70% de las piezas de carcinoma invasor de la vulva tenían leucoplasias vecinas. En realidad, este error metodológico (hizo un estudio retrospectivo en piezas de carcinoma y no tomó, prospectivamente, la evolución de un determinado número de leucoplasias) persistió unos cuantos años. Actualmente se considera que las hiperplasias evolucionan al carcinoma invasor en alrededor del 8% de los casos.

Clasificaciones

Tratando de establecer una clasificación de las lesiones epiteliales benignas, pero involucrándolas bajo la denominación global de distrofias, la Sociedad Internacional para el Estudio de la Patología Vulvar propuso una en 1976:

Distrofias vulvares.

1. Distrofias hipoplásicas (LEA)
2. Distrofias hiperplásicas
 - a) Sin atipia (hiperplasia epitelial simple)
 - b) Con atipia (displasias leve, moderada e intensa)
3. Distrofias mixtas
 - a) Sin atipia (LEA + hiperplasia epitelial simple)
 - b) Con atipia (LEA + displasias)

NOTA: Las distrofias hiperplásicas con atipia fueron llamadas displasias, y acorde a la nomenclatura empleada en ese entonces en el cuello de útero, según que la atipia citológica y las mitosis anómalas ocuparan el tercio inferior del epitelio, los dos tercios inferiores o todo el mismo, se denominaron displasias leves, moderadas e intensas, respectivamente.

Como se ha aclarado anteriormente, el término "distrofia" incluía dos entidades nosológicas totalmente diferentes, tales como el liquen escleroso y las lesiones hiperplásicas. Con tal motivo, La Sociedad Internacional para el Estudio de la Patología Vulvar en colaboración con la Sociedad de Ginecólogos Patólogos, propuso, en 1987, una nueva clasificación, bajo el título de "Enfermedades no neoplásicas de la vulva":

Enfermedades no neoplásicas de la vulva

1. Liquen escleroso
2. Hiperplasia epitelial
3. Otras dermatosis

Como puede observarse, en esta clasificación de 1987 se han excluido, comparándola con la anterior, a las anteriormente denominadas distrofias hiperplásicas con atipia (o displasias), pasando a un grupo distinto, con un contexto de premalignidad y denominándolas Neoplasia Intraepitelial Vulvar (VIN) como veremos más adelante.

Diagnóstico

Ya en el examen ginecológico de rutina se pueden descubrir lesiones vulvares de variada importancia, más aún cuando la paciente ha referido una sintomatología local precisa. Entre los exámenes habituales de laboratorio se solicitará una reacción VDRL, glucemia, hemograma y examen de las secreciones vaginales.

Una vez examinadas con detención las estructuras vulvares, se efectuará:

1. *Citodiagnóstico.* Se comienza raspando suavemente con una espátula de madera (de Ayre) las superficies sospechosas; el material obtenido se extiende sobre un portaobjetos, se fija en alcohol-éter y se envía al laboratorio para su estudio citológico. Este procedimiento es de relativo valor en patología vulvar, por ser las lesiones de carácter hiperqueratósico, excepto en caso de lesiones húmedas, especialmente el herpes genital.
2. *Prueba de Richart-Collins o del azul de toluidina.* Se basa en la afinidad que tiene este colorante por los núcleos celulares. Su técnica es la siguiente: pincelación de toda la vulva con una solución de azul de toluidina al 1%; a los 3 minutos se decoloran las zonas teñidas con una solución de ácido acético al 1%. Las áreas que no se decoloran y permanecen de color azul son las zonas Collins positivas, que denotan la presencia de lesiones, en las cuales se han de practicar las tomas biopsicas pertinentes. Esta prueba, como todos los métodos, tiene falsos positivos, especialmente en los lugares donde el corion se encuentra expuesto (fisuras, excoriaciones, úlceras, etc.), o en procesos inflamatorios. El test de Collins será positivo cuando en la superficie de la lesión se halle una pronunciada concentración de núcleos.
3. *Prueba de inducción de las fluorescencias por tetraciclinas.* Propuesta por Roll, su principio es semejante al del método anterior. Se basa en la afinidad de las tetraciclinas por los núcleos

celulares, en especial donde hay concentración de ellos. Se inyectan a la paciente en ayunas por vía endovenosa 250 mg de tetraciclinas; a la hora y media se lava la vulva en ácido tetracloroacético al 5% y a continuación con bicarbonato de sodio a saturación. Posteriormente en un cuarto oscuro se examina la vulva con luz de Wood, que emite una fluorescencia amarillo-verdosa en las zonas de más concentración de tetraciclina. Estas zonas se marcan para su individualización y ulterior obtención del material para biopsia. Es un método complejo que no ha entrado en la práctica ordinaria, por lo cual se prefiere la prueba de Collins.

4. *Vulvoscopia.* Consiste en el examen estereoscópico de la vulva mediante el colposcopio que con la práctica conveniente permite localizar áreas sospechosas, imperceptibles a simple vista. Nosotros efectuamos la vulvoscopia también después del test de Richart-Collins, lo que nos permite observar, en algunas ocasiones, pequeñas áreas impregnadas por el azul de toluidina, que pasarían inadvertidas a la observación directa. A esas áreas las denominamos micro-Collins positivas.
5. *Biopsia.* La toma del material para biopsia se obtiene de las zonas individualizadas por los métodos citados anteriormente, ya sea por medio del punch o con bisturí. El material obtenido, antes de ser colocado en el líquido fijador, debe aplicarse sobre un cartón de manera que el corion quede en contacto con su superficie, para que se adhiera extendido y evitar así el plegamiento de los tejidos extraídos, lo que dificulta su interpretación histológica. El fijador de elección es el formol al 10%.

Tratamiento

Líquen escleroso

Según las diversas interpretaciones referentes al carácter de esta lesión, muy variados han sido los tratamientos indicados, pero casi todos se orientan al alivio del prurito. Se ha utilizado vitamina A en altas dosis, corticoides, sedantes, antipalúdicos, ácido clorhídrico, estrógenos por vía bucal o en tópicos y tratamientos quirúrgicos, como la desnervación local y aun la vulvectomía simple. Ninguno de ellos dio resultados satisfactorios, especialmente la vulvectomía, puesto que la lesión recidiva en el 50 al 80% de los casos, y en esta circunstancia la sintomatología es más gravosa aún por el estrechamiento del introito.

Se ha empleado con eficacia la aplicación local de propionato de testosterona al 2% en vaselina, que produce vasodilatación cutánea y aumenta el desarrollo fibroelástico de la dermis, la cual está comprometida en este proceso, por lo cual actúa sobre su

patogenia. Se sugiere comenzar con la aplicación tópica de la crema a razón de dos veces al día hasta la desaparición del prurito (que se logra en un tiempo de 15 a 20 días); luego, una vez al día por otros 15 días y finalizar con una aplicación día por medio, hasta alcanzar una dosis de mantenimiento que generalmente es de dos a tres veces por semana, de por vida, dada su naturaleza autoinmune.

En la década del 90, se ensayó la aplicación tópica de un corticóide de alta potencia, el propionato de clobetasol al 0,05%, obteniéndose excelente respuesta terapéutica, con mejoría clínica e histológica.

Hiperplasia epitelial

Cuando la lesión es circunscrita, la escisión local es un recurso válido, ya que resuelve la sintomatología y hace profilaxis de una remota progresión maligna.

Cuando las lesiones son más extensas, el objetivo principal es el control del prurito; la aplicación tópica de corticoides y el agregado de antipruriginosos suelen dar buenos resultados. Debe considerarse que estas pacientes requieren un minucioso y estricto seguimiento, con varias biopsias si fuesen necesarias.

Neoplasia intraepitelial de la vulva (VIN)

Si tenemos en cuenta la antigua clasificación de la Sociedad Internacional para el Estudio de la Patología Vulvar de 1976, las distrofias hiperplásicas con atipias se dividen en displasia leve, moderada y severa, según que las anomalías celulares afecten el tercio inferior, los dos tercios inferiores o la totalidad del epitelio, respectivamente. El diagnóstico de displasia es puramente histológico y se caracteriza por las alteraciones celulares (tamaño, forma, polimorfismo, hipercromasia, aumento del índice mitótico, mitosis atípicas, disqueratosis intraepitelial, etc.).

Manteniendo una correlación con la nomenclatura empleada en el cuello uterino, las displasias severas tenían un límite muy poco preciso con los denominados carcinomas *in situ* de la vulva (que en ese momento eran el carcinoma *in situ simplex*, la enfermedad de Bowen y la eritroplasia de Queyrat) y, separada de los carcinomas *in situ* pavimentosos, la enfermedad de Paget de la vulva.

El motivo por el cual la Sociedad Internacional para el Estudio de la Patología Vulvar incluía al carcinoma simplex, a la enfermedad de Bowen y a la eritroplasia de Queyrat dentro del llamado carcinoma *in situ* de la vulva, obedecía a los siguientes conceptos:

- a) Se mezclaban histológicamente. Aparecían combinaciones de esas entidades dentro de una sola lesión.
 - b) Tenían un mismo significado biológico y un mismo pronóstico. Cuando evolucionaban al cáncer invasor, lo hacían a un carcinoma epidermoide.
 - c) Tenían un mismo tratamiento.
- En la clasificación de la Sociedad Internacional para

el Estudio de la Patología Vulvar, propuesta en 1986 (y reemplazando a la de 1976), se acepta la terminología de Neoplasia Intraepitelial Vulvar (VIN), reemplazando a las antiguas displasias. Asimismo se puntualiza que dicho VIN puede ser escamoso o no escamoso. El VIN no escamoso incluye la enfermedad de Paget y el melanoma in situ:

Denominación de las neoplasias intraepiteliales vulvares

VIN escamoso	
1976	1987
Displasia leve	VIN I
Displasia moderada	VIN II
Displasia intensa	VIN III
Carcinoma in situ (simplex, Bowen, Queyrat)	VIN III
VIN no escamoso	
Enfermedad de Paget de la vulva	
Melanoma in situ de la vulva	

Según Kaufman, hoy pueden considerarse tres tipos de epitelio pavimentoso asociados a VIN III:

- 1) Carcinoma in situ clásico
- 2) VIN Bowenoide, diferenciado o verrugoso
- 3) VIN Basaloide o indiferenciado

Esta diferenciación histológica es importante desde el punto de vista epidemiológico. En efecto, hoy se pueden separar claramente el VIN de la mujer joven de aquel de la mujer adulta. El VIN III de la mujer joven es la forma más frecuente; es el tipo verrugoso-bowenoide, habitualmente multicéntrico, comúnmente HPV positivo, con asociación a la neoplasia intraepitelial de cuello y con baja capacidad de transformación a cáncer invasor.

El VIN III de la mujer adulta, por el contrario, es más común del tipo basaloide y del carcinoma in situ simplex, generalmente unifocal, sin asociación con el HPV ni con la neoplasia intraepitelial de cuello, y con mayor capacidad de evolucionar al carcinoma invasor de la vulva.

Descripción histológica

El VIN III se caracteriza por la proliferación de elementos celulares atípicos, con desorden en la polaridad y en la diferenciación en todo el espesor del epitelio pavimentoso y conservación de la integridad de la membrana basal.

El carcinoma in situ simple tiene una histología similar a la del carcinoma in situ del cuello uterino: pérdida de la polaridad celular, núcleos gigantes con

cromatina gruesa, variable cantidad de mitosis atípicas, y por lo general, gruesa capa superficial córnea (hiperqueratosis).

La forma bowenoide se distingue por la aparición de células claras, agrupadas, gigantes (disqueratosis). La forma basaloide se individualiza precisamente por el gran predominio de células con las características de las células basales del epitelio vulvar.

La enfermedad de Paget de la vulva aparece por lo general en la séptima década de la vida. Su ubicación es indistinta y puede desarrollarse tanto en la piel como en la semimucosa vulvar, y más raramente en las vecindades del ano. Su evolución hacia el carcinoma invasor es muy lenta. En su localización anovulvar se asocia en el 25 al 30% de los casos con un carcinoma primario del recto o de las glándulas apocrinas.

Histológicamente se caracteriza por las llamadas células de Paget, las cuales son de citoplasma claro y abundante, con núcleos grandes y múltiples y cromatina granular. Es común el agrupamiento de estas células en micronódulos o formando seudotúbulos, aunque a veces se presentan dispersas en el espesor de la epidermis.

Un dato para retener es que las células de Paget nunca se queratinizan, son Azul Alcian positivas y se tiñen específicamente con el ácido peryódico de Schiff (PAS), a diferencia de las células de la enfermedad de Bowen, con las que a veces han sido confundidas.

La patogenia de la enfermedad de Paget es muy controvertida; para algunos autores sus células tienen un origen epidérmico, y para otros, sudoríparo o apocrino. La microscopía electrónica, al demostrar la presencia de desmosomas que caracterizan a las células pavimentosas, apoya la presunción de un origen epidérmico, pero no faltan observaciones que denotan una ultraestructura secretora. Por lo tanto, su origen es aún discutido. Su sintomatología, como en la mayor parte de las afecciones vulvares, no es significativa. Los pacientes sólo experimentan prurito. Al examen ocular las lesiones se presentan en forma diversa, sin rasgos que las particularicen, sea como placas blancas o bien como un eccema rojizo.

Clínica

Es un proceso que aparece en cualquier edad, pero por lo general, diez años antes que el carcinoma invasor, es decir, en la quinta década de la vida.

El síntoma principal es el prurito vulvar, síntoma sin valor diagnóstico, por cuanto es común a numerosas afecciones vulvovaginales, pero que tiene la virtud de motivar la consulta.

Clinicamente carece de características propias. Se presenta en forma de máculas, pápulas, seudocrotones o formaciones hiperqueratósicas blanquecinosas o zonas hiperpigmentadas, a veces eritoplásicas.

Su localización puede ser tanto cutánea como mucosa; esta diversidad de presentación hace aconseja-

ble efectuar tomas de material para estudio biópsico ante cualquier manifestación dudosa del epitelio vulvar, ya que es el único procedimiento valeadero de diagnóstico.

Es de resaltar la tendencia al desarrollo multicéntrico de estas lesiones, las cuales pueden converger en un foco único o mantenerse aisladas; de ahí la necesidad de biopsias múltiples.

En los últimos tiempos se ha prestado atención a la asociación del carcinoma *in situ* de la vulva con otros procesos genitales, como las neoplasias intraepiteliales y los carcinomas *in situ* o invasor del cuello uterino, lo que hace pensar en la acción de un mismo agente carcinogénético o en otros factores que actúan en común sobre los epitelios pavimentosos del cuello, de la vagina y de la vulva.

Comportamiento biológico del VIN

Se considera que las distintas lesiones del VIN pueden regresar, persistir o progresar. Para el VIN III, en forma global, se estiman la progresión y la regresión como raras pero posibles, en una proporción cercana al 6%. El riesgo individual es imposible de establecer; sin embargo, como ya se ha explicado, están más expuestas a la progresión las mujeres más jóvenes, con lesiones más indiferenciadas y generalmente unifocales, a diferencia de lo que acontece con el VIN III de la mujer joven.

Por supuesto que una u otra circunstancia pueden estar influidas por factores como la inmunosupresión y la existencia de tipos oncogénicos de HPV.

Este aparente potencial maligno del VIN y el riesgo de neoplasias asociadas subraya la necesidad de un diagnóstico exacto y un manejo conservador pero vigilante en el marco de un seguimiento estricto.

Tratamiento

En los casos de VIN I, son prácticamente de elección los tratamientos conservadores. En lesiones únicas, habituales en mujeres más jóvenes, se indican biopsias escisionales con margen de seguridad. La misma ventaja en cuanto a la exéresis lesional se obtiene con el LEEP (electro-escisión por asa) de radiosfrecuencia, o la primitiva asa diatérmica, con la pequeña ventaja de su rapidez y que en lesiones pequeñas se electrocoagula la superficie, obviándose puntos hemostáticos y con excelente reepitelización.

La vaporización con láser encuentra su utilidad en lesiones multifocales de mujeres más jóvenes. Es de baja morbilidad, pero debe considerarse en su contra que destruye el tejido, inutilizándolo para analizar histológicamente la pieza en cuestión.

Con mucha menos cabida y muy poca utilidad en la actualidad, se ha intentado tratar estas lesiones con criocirugía, topicaciones locales y con 5-fluorouracilo, y hasta con interferón. Sus resultados son contro-

vertidos y están muy lejos de ser indicados como métodos de elección.

En los casos de VIN II-III, si bien en pocas circunstancias éstos progresan, se los debe tratar, primero porque tienden a persistir, y segundo porque la progresión al cáncer es poco probable, pero posible.

La consideración de las alternativas del tratamiento del VIN II-III se ha modificado en los últimos años. La indicación clásica ha sido la vulvectomía total simple, aunque hoy la podemos considerar como una alternativa de excepción (cabe consignar que la misma consiste en la extirpación de todo el órgano, pero sólo en su parte cutaneomucosa). La misma está hoy indicada en aquellos casos de lesiones muy extensas, con compromiso de gran parte de la superficie vulvar, especialmente en mujeres más jóvenes y con mayor frecuencia en la enfermedad de Paget, que es la que tiende a progresar planimétricamente.

En aquellas mujeres más jóvenes se puede recurrir, ante focos multicéntricos, a las vulvectomías parciales, con conservación del clítoris y hasta, en caso de necesidad, con reparación plástica del defecto quirúrgico.

En las lesiones aisladas, independientemente de la edad, la escisión local (sea con bisturí convencional o con asa), con margen de 2 cm de tejido sano, brinda cifras de curación similares a la vulvectomía simple.

Puede tener utilidad la vaporización con láser de CO₂. Tendría utilidad en los tratamientos de las mujeres más jóvenes con lesiones multicéntricas. En este sentido, se debe considerar cuidadosamente la indicación, no sólo por lo mencionado referente a que no permite la evaluación histológica, sino porque una destrucción profunda de las áreas pilosas puede generar dolor y cicatrización viciosa e insuficiente tratamiento, por lo que habitualmente no se recomienda en dichas áreas.

El tratamiento con interferón fibroblástico humano en inyecciones intralesionales está aún en etapa experimental, y la aplicación de 5-fluorouracilo no mostró buenos resultados en las zonas queratinizadas, por lo que no la hacen recomendable.

TUMORES VULVARES

Como en otros órganos de la economía, la vulva puede ser asiento de tumores, tanto benignos como malignos, pero en una escala menor que los desarrollados en el útero y ovarios.

Tumores benignos de la vulva

Según su estructura se distinguen en epiteliales, mesenquimáticos y neurogénicos. Los tumores epiteliales son, por mucho, los más frecuentes, mientras que los mesenquimáticos y los neurogénicos son muy raros.

A. Tumores epiteliales

Considerando la estructura histológica de los componentes vulvares, estos tumores pueden originarse en la epidermis, en sus anexos o en sus elementos glandulares.

1. Papiloma verdadero

Es un blastoma poco común. Macroscópicamente se presenta como una formación papilomatosa, por lo general pediculada y única, de tamaño variable. Su estructura histológica es la de una proliferación del epitelio pavimentoso con acantosis, granulosis e hiperqueratosis y un estroma conectivo vascular en forma de ramificaciones digitiformes.

2. Condiloma acuminado

No se trata en realidad de un verdadero blastoma, sino de una hipérplasia epitelial pavimentosa con un crecimiento papilomatoso, causada por una infección viral, que regresa espontáneamente luego de cumplido su ciclo biológico (fig. 23-4). A esta afección la consideramos en el presente apartado por su aspecto macroscópico y microscópico seudotumoral y por la posibilidad de que la lesión progrese hacia una verdadera proliferación blastomatosa.

Etiología. Los condilomas acuminados son producidos por Papovavirus (generalmente HPV del tipo 6-11), el cual se transmite casi con seguridad por contagio venéreo; aparentemente cuando esta infección viral afecta a la piel produce la verruga cutánea, mientras que en las mucosas genitales, por las particulares condiciones de temperatura y humedad del meollo, forma los condilomas.

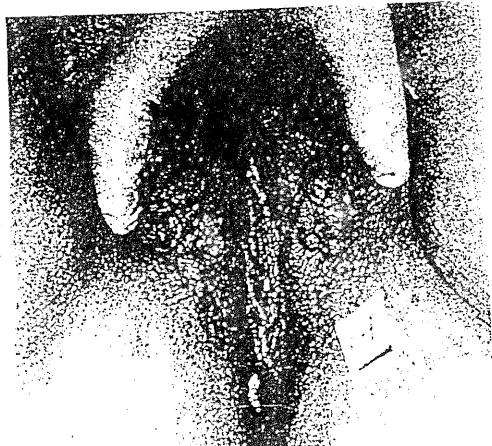


Fig. 23-4. Condiloma acuminado.

Clinica. Aparece habitualmente como consecuencia de relaciones sexuales contaminantes. La presencia de la lesión es lo que motiva la consulta; a menudo se acompaña de flujo vaginal y de prurito, y en casos de gran desarrollo, de fétidez pronunciada por necrosis e infección sobreagregada.

La localización común es entre los labios mayores y menores, casi siempre en ambos lados por autoinoculación, pero puede aparecer en cualquier parte de la vulva (vestíbulo, capuchón clitorídeo, introito) e incluso extenderse a la vagina y al exocervix. En ocasiones la lesión se propaga a la región perianal y a veces sólo se desarrolla en esta última localización respetando la vulva.

Cuando el proceso radica en forma aislada en la cara externa de los labios mayores, puede manifestarse como una verruga vulgar.

Anatomía patológica. El tamaño del tumor varía desde pocos milímetros hasta —raramente— formar grandes masas papilomatosas, que dificultan la marcha, el coito, y aun el examen genital. Se hacen más manifiestas durante el embarazo. Al confluir las masas papilares le dan la apariencia característica del coliflor. Los tumores pequeños presentan a la vulvoscopía un aspecto muy típico. En el examen histológico se encuentra una proliferación papilomatosa del epitelio pavimentoso con intensa acantosis (engrosamiento del estrato spinoso), hiperqueratosis y paraqueratosis y focos de disqueratosis; habitualmente se observa en los estratos intermedio y superficial una notable vacuolización perinuclear de las células, con núcleos grandes y con membrana nuclear hiperclorámica; la membrana celular también se presenta reforzada. Este aspecto de las células, denominado coilocitosis (de koilos, cóncavo, hueco), es característico de la lesión epitelial producida por el virus del condiloma. El estroma /conectivo vascular es muy escaso y de disposición ramificada y arborescente.

Tratamiento. Si bien la tendencia natural de estas lesiones es hacia su curación espontánea, nunca debe confiarse en tal posibilidad y abstenerse de efectuar un tratamiento.

Muchos han sido los recursos empleados: extirpación quirúrgica, electrocoagulación, aplicación local de cáusticos (nitrato de plata y otros), etc.; pero la terapéutica de elección consiste en la aplicación local de una suspensión de podofilina al 25% en aceite mineral o una solución de ácido tricloroacético al 85%, evitando que el medicamento tome contacto con la piel o la mucosa sana. Se indica a la paciente que a las 5 horas de su aplicación se lave la vulva con agua jabonosa. Estos toques se repiten según los resultados. En casos de grandes tumores y ante el fracaso del tratamiento médico, se recurrirá a la extirpación quirúrgica.

3. Papilomatosis florida

Muchos han sido los términos empleados para designar a esta enfermedad, tal vez porque, además de la vulva, se presenta en diversas partes de la economía, como la cavidad bucal, laringe, pene, etc. Buschke y Lowenstein, en 1925, al estudiar una lesión peneana que clínicamente semejaba un carcinoma, la denominaron "condiloma gigante". Ackerman, considerando el carácter recidivante y aun infiltrante de esta lesión, lo que la ubica como un carcinoma de bajo grado de malignidad, la ha llamado "carcinoma verrugoso". Rock y Fischer la describen con el nombre de papilomatosis florida, denominación que nosotros adoptamos. A pesar de los nombres utilizados, se trata de una misma entidad cuyos cuadros son similares, tanto desde el punto de vista anatomo-patológico como del clínico, diferenciándose sólo por su localización. A causa de su comportamiento biológico se considera que este proceso está a mitad de camino entre el condiloma y el carcinoma pavimentoso; para algunos autores podría ser el resultado de la evolución de algunos condilomas hacia una verdadera neoplasia. De cualquier manera, esta entidad también está relacionada con la infección por HPV habiendo sido aislados distintos tipos, con predominio del 11 y el 16.

Clínica. Esta afección suele ser circunscrita, de pequeño tamaño en su comienzo, pero puede alcanzar gran volumen en meses o años (fig. 23-5). En algunos casos, los más, se comporta como un tumor benigno, confundiéndose con un condiloma acuminado cuando presenta formas pediculadas, y otras veces con un carcinoma pavimentoso de bajo grado de malignidad, por su carácter infiltrante y destructor local (vagina, vejiga o recto), así como por la producción de recidivas locales luego de una resección económica; pero que

no da, salvo excepciones, metástasis ganglionares. El carácter recidivante de esta lesión es uno de sus atributos.

No presenta sintomatología propia. El tumor se asocia a prurito de intensidad variable. Aunque se la ha observado a cualquier edad, predomina entre los 45 y 65 años.

Anatomía patológica. En el estudio histológico esta lesión es, en algunos casos, de difícil diferenciación con el condiloma acuminado. El compromiso epitelial se manifiesta por intensa acantosis y por el desarrollo de crestas papilares, de aspecto digitiforme, y de cordones aberrantes; la capa córnea puede ser abundante, escasa o faltar por completo. El componente conectivo es menor que en el condiloma acuminado y los vértices papilares suelen ramificarse. El corion presenta fenómenos inflamatorios de carácter diverso; se han descrito variantes que se correlacionan con el grado de malignidad potencial.

Tratamiento. En pacientes jóvenes y con tumores pequeños está indicada la exérésis simple del tumor con un margen de tejido sano. En las demás circunstancias se procede a la vulvectomía ampliada, o sea, la extirpación de los tegumentos y del tejido celular de la vulva, llegando hasta el plano osteoaponeurótico. No se efectúa linfadenectomía dado que esta lesión no da metástasis ganglionares como ocurre en el carcinoma invasor. En los casos muy avanzados, se puede recurrir a la quimioterapia neoadyuvante utilizando el metotrexato, el 5-fluorouracilo, la amonopterina u otros agentes. Es de recalcar que la radioterapia está contraindicada puesto que puede conducir a la transformación carcinomatosa del proceso. Un dato llamativo es que, a diferencia de lo que ocurre en el condiloma acuminado, la solución de podofilina no actúa en este tipo de neoplasia.

4. Queratosis seborreica

A esta entidad se le ha dado múltiples denominaciones, entre ellas verruga senil, verruga seborreica, papiloma basocelular pigmentado, etc. La localización vulvar es rara; más frecuente es su localización en la piel de otras zonas. Aparece en edades avanzadas. Su manifestación crónica es variable y se presenta como lesiones verrugosas y papilomatosas aplastadas, de superficie friable, de color rojizo o negro cuando son hiperpigmentadas, que se localizan habitualmente en la cara cutánea de los labios mayores o del monte de Venus.

Histológicamente se comprueba una proliferación papilomatosa de epitelio pavimentoso, formado en su mayor parte por células basales y con abundante pigmento melánico a manera de un fino polvillo en sus citoplasmas. Habitualmente se observa hiperqueratosis en la superficie, que en algunos casos forma inclusiones seudoquísticas por invaginación de la capa córnea. Clínicamente puede ser confundida con verrugas, con un carcinoma basocelular pigmen-



Fig. 23-5. Papilomatosis florida.

tado, con nevus o con melanomas, por lo cual el diagnóstico definitivo se hace en la biopsia.

Tratamiento. Cuando la lesión es única, se procede a su extirpación simple; si se trata de lesiones múltiples, luego de congelarlas con cloruro de etilo, se extirpan con un raspado dérmico.

5. Hidroadenoma

Es un adenoma que se origina en las glándulas sudoríparas o apocrinas de la vulva; se desarrolla de preferencia en los labios mayores. Es habitualmente pequeño, de 1 a 3 cm de diámetro, casi siempre de forma esférica. Se observa en cualquier edad de la vida, por lo general después de los 30 años. No se manifiesta por sintomatología propia y de ordinario es descubierto en un examen ginecológico o por la propia paciente cuando su tamaño le llama la atención. Se presenta como un nódulo subcutáneo, pero a veces se exterioriza a través de una solución de continuidad de la piel o dilatando el conducto excretor de la glándula en la cual se originó; en este caso se muestra como una pequeña masa papilomatosa rojiza y friable, a veces sanguinolenta o secundariamente infectada.

En el examen histológico se reconoce una proliferación adenomatosa de disposición trabecular o papilar (o ambas cosas) con un escaso estroma y que en alguna ocasión puede ser confundida con un carcinoma, aunque el diagnóstico histopatológico en general no ofrece dificultades.

Tratamiento. Extirpación simple del tumor.

6. Adenoma sebáceo

Es un tumor pequeño unilocular o multiocular localizado de preferencia en los labios mayores, labios menores y región clitorídea. Su estructura es la de un quiste tapizado por un epitelio pavimentoso con restos de anexos cutáneos o sin ellos, con lo cual le da una fetidez característica. Habitualmente ofrece un buen plano de clivaje, que facilita su extirpación.

El quiste epidérmico se diferencia por su exclusivo contenido queratinizado.

7. Otros adenomas

En la vulva se observan raramente adenomas originados en las glándulas de Bartholin, parauretrales, etc. Se presentan en forma de nódulo y a veces de quistes.

Tratamiento. Extirpación simple.

B. Tumores mesenquimáticos

Son menos comunes que los de origen epitelial.

1. Fibroma

Es un tumor que aparece entre los 25 y 55 años de

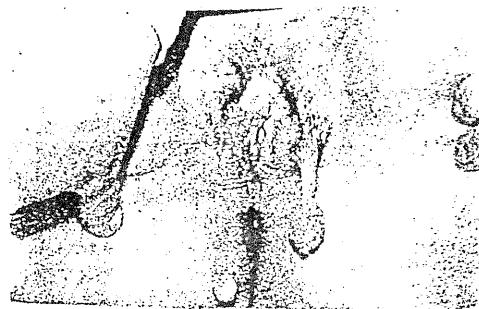
edad. Como la mayoría de los tumores benignos, es casi siempre asintomático y sólo lleva a la consulta cuando por su volumen llama la atención de la paciente o cuando ulcerá la piel infectándose y despertando entonces dolor. Son sésiles o pediculados. Su localización más frecuente es en el tercio superior del labio mayor, en el lugar donde terminan las fibras del ligamento redondo. Cuando se desarrollan en la hipodermis y se pediculizan, constituyen el llamado *molluscum pendulum* (fig. 23-6). Las alteraciones degenerativas y circulatorias son comunes, motivo por el cual su consistencia puede variar de firme a muy blanda.

Su histología es la propia de un fibroma, cualquiera que sea su localización; la transformación sarcomatosa es excepcional.

Tratamiento. Ablación del tumor.

2. Mioma

El mioma puro es de notable rareza; más frecuente



A



B

Fig. 23-6. A. *Molluscum pendulum*; B. fibroma del monte de Venus.

es el fibromioma. Sus síntomas son los propios de la presencia del tumor. Se presenta como un blastoma nodular, bien circunscrito y de consistencia firme, con la estructura histológica característica del leiomioma.

Tratamiento. Extirpación simple de la lesión.

3. Lipoma

Aparece como masas blandas, sésiles o pediculadas, desarrolladas casi siempre donde predomina el tejido celuloadiposo (monte de Venus y pliegues genitoabdominales).

Su sintomatología es la común a la de otros tumores benignos. Está constituido por lóbulos de tejido adiposo adulto; cuando su componente conectivo es abundante, se lo denomina fibrolipoma.

Tratamiento. Extirpación simple del tumor.

C. Tumores nerviosos

Dada la rica inervación de la vulva pueden originarse distintos tipos de tumores nerviosos periféricos. Si bien su observación no es frecuente, algunos de ellos merecen ser mencionados.

1. Neurofibroma

Es mucho más común de lo que habitualmente se piensa, pero por ser de pequeño tamaño, sintomático y de muy lento desarrollo, se le da poca importancia. Se presenta como masas polipoideas de color pardo claro, que se originan en vainas nerviosas y que, a pesar de ser nitidamente limitadas, no son encapsuladas. Cuando aparecen en forma encapsulada se las denominan neuronevus; cuando son múltiples pueden estar relacionadas con la enfermedad de Von Recklinghausen.

2. Neurinoma o schwannoma

Se presenta como un nódulo bien delimitado, con más frecuencia cerca de la zona clitorídea, y con el aspecto histológico típico de este blastoma. Su tratamiento es la extirpación.

3. Mioblastoma de células granulosas

Fue descrito por Abrikosoff (de ahí que se lo denomine también como tumor de Abrikosoff), quien consideró que se originaba en células musculares estriadas, por el parecido de las células que lo componen con los mioblastos embrionarios; otros autores pensaron en un origen histiocitario con almacenamiento de una sustancia lipídica, o en una matriz fibroblástica, por lo que se lo llamó fibroblastoma de células granulosolipídicas. Actualmente se acep-

ta su origen nervioso y que las células que lo constituyen corresponden a células de Schwann de los nervios periféricos. Los trabajos histoquímicos y de microscopía electrónica apoyan este punto de vista, por lo que se lo ha denominado schwannoma de células granulosas.

Clínica. Es un tumor que aparece en cualquier edad; su localización puede ser vulvar o extravulvar.

Se presenta como un nódulo solitario, de lento crecimiento, que a pesar de ser benigno, en alguna ocasión infiltra los tejidos vecinos. Su tamaño no supera por lo general los 4 cm. Al corte su superficie se muestra brillante, amarillo-grisácea y de consistencia dura, lo que le da a veces un aspecto de malignidad. Histológicamente se observa una proliferación de células grandes, redondas y poliédricas agrupadas, cuyo citoplasma eosinófilo tiene un aspecto granular. El tejido conectivo se dispone en bandas que separan los conglomerados celulares. Es común la observación de una hiperplasia reacional del epitelio pavimentoso suprayacente, la cual en algunos casos puede ser acentuada y adquirir un carácter seudoepiteliomatoso. Por eso, si se hace una toma biópsica muy superficial, puede llevar a un diagnóstico erróneo de carcinoma.

Tratamiento. Resección amplia del tumor con un margen de tejido sano, como prevención de recidivas.

TUMORES MALIGNOS DE LA VULVA

Los tumores malignos de la vulva pueden ser de estirpe epitelial (carcinomas), mesenquimáticos (sarcomas) o pigmentarios (melanomas malignos). Los carcinomas son los tumores malignos más frecuentes de la vulva, mientras que los de otras estirpes resultan excepcionales.

Carcinoma de la vulva

La vulva, por su compleja estructura, consecuencia de su intrincado origen embriológico y, por ende, constituida por epitelios de distinta procedencia, puede ser asiento de variadas formas de carcinoma, de las cuales la más frecuente es el pavimentoso o el epidermoide. Ocupa el quinto lugar en frecuencia dentro de los cánceres ginecológicos y mamearios, constituyendo aproximadamente el 3,5 % de los tumores ginecológicos.

En una buena proporción de los casos, posiblemente debido a la edad avanzada de las pacientes, suele pasar un tiempo más o menos largo antes que la enferma consulte al médico; se observa comúnmente un retraso importante entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico histológico de la malignidad. Magriná, por ejemplo, encontró que el 62 % de sus pacientes con carcinoma invasor tenían síntomas durante más de 12 meses antes de ser estudiadas por el médico. Iglesias Guiú, sobre 76 casos analizados,

observó que el tiempo medio transcurrido desde el síntoma inicial a la primera consulta fue de 29 meses. En nuestro país, Bagnati, encontró sobre 53 casos de carcinomas, un retraso en el diagnóstico del 73,5%.

Patología

Localización

La ubicación más frecuente es en los labios, y la afectación de los mayores es dos veces más frecuente que la de los menores. El clítoris se afecta en alrededor del 15% de los casos y disminuye, en orden de frecuencia, la localización primaria en el perineo y en la uretra. La mención de sus localizaciones por orden de frecuencia es topográfica; hoy día se prefiere clasificarlas en dos grandes grupos: a) los carcinomas de la región labioclitorídea (o laterales), y b) los vestibulares y los himeneales (o centrales). Esta división considera también distinto origen embriológico, puesto que los primarios son de procedencia ectodérmica y los del grupo b, de origen endodérmico o mesodérmico.

Macroscopia

En más del 90% de los casos son tumores circunscritos, es decir, bien delimitados, mientras que el 10% restante es de carácter difuso. De acuerdo con su modalidad de crecimiento pueden ser:

Superficiales. Se extienden planimétricamente y no deben ser confundidos con el carcinoma *in situ*, pues se trata de carcinomas invasores (5-15%).

Exofíticos. El crecimiento es predominantemente vegetante (40%).

Endofíticos. Son infiltrantes y se desarrollan hacia la profundidad; por lo general en su superficie se producen úlceras de bordes duros y superficie sañosa. Tienen gran tendencia a propagarse por vía linfática (45%).

Exoendofíticos. Es una combinación de las dos formas anteriores.

Histología

Predomina el carcinoma pavimentoso sobre las otras variedades:

Carcinoma pavimentoso o epidermoide. Está constituido por una proliferación epitelial pavimentosa atípica e infiltrante con caracteres similares a los de otras localizaciones. En las formas maduras se observan abundantes globos córneos o perlas córneas. El estroma presenta habitualmente una infiltración inflamatoria crónica pronunciada.

Carcinoma basocelular. Constituye una forma particular de carcinoma pavimentoso, originado en es-

tructuras cutáneas. Su crecimiento es planimétrico, a veces multicéntrico; no tiene tendencia invasora hacia la profundidad. Las lesiones son casi siempre pequeñas, de aspecto nodular, que a veces se ulceran. Su estructura histológica está formada por una proliferación epitelial cuyas células tienen características similares a los del estrato basal de la epidermis; a veces contienen melanina y constituyen entonces el carcinoma basocelular pigmentado. El carcinoma basocelular puede ser confundido con la forma inmadura del carcinoma epidermoide; su correcto diagnóstico es de suma importancia, pues el primero tiene un potencial biológico de malignidad menor, ya que no es infiltrante en profundidad, ni da metástasis ganglionares (salvo casos excepcionales), lo que permite una conducta terapéutica más conservadora.

Carcinoma transicional o paramalpighiano. Proviene del epitelio urinario. En la vulva los carcinomas de la uretra corresponden a este tipo.

Carcinoma cilíndrico (glandular o adenocarcinoma). Son muy raros y se originan en la glándula de Bartholin o en las glándulas vestibulares; pueden tener distinto grado de madurez histológica. También se han descrito excepcionales casos de carcinomas mamarios desarrollados en mamas aberrantes vulvares.

En la vulva se pueden hallar con escasa frecuencia carcinomas indiferenciados y carcinomas complejos (adenoacantocarcinomas), este último con ambas formas de diferenciación glandular y pavimentosa.

Propagación

El carcinoma vulvar es muy linfófilo, es decir que tiene la propensión a diseminarse rápidamente por vía linfática; por este hecho y porque casi siempre la consulta se efectúa tardíamente, en muchos casos ya se comprueba el compromiso ganglionar.

La difusión del carcinoma de la vulva se hace según tres modalidades:

1) Local. La invasión de los tejidos vecinos ocurre por continuidad o por contacto (generalmente en zonas simétricas opuestas: carcinoma en beso). De esta manera puede comprometer el meato uretral, uretra, vagina, recto y en algunas circunstancias llegar al hueso pélvano y sus ramas.

2) Linfática. Es indudablemente la de mayor importancia; de ella depende su tratamiento, evolución y pronóstico.

Es necesario tener presente las etapas ganglionares que en su progresión ascendente sigue el carcinoma vulvar: 1) ganglios inguinales superficiales y profundos; 2) ganglios de Cloquet; 3) ganglios obturadores, ilíacos externos e internos; 4) ganglios ilíacos primarios y preaórticos.

Por lo general las metástasis siguen ordenadamente estas etapas, excepto cuando el tumor se localiza en el clítoris, vestíbulo, himen y glándula de Bartholin; en estas circunstancias puede haber casos en que se producen directamente metástasis en los ganglios pelvianos sin comprometer los grupos ganglionares inguinales, lo que le da mayor gravedad a los carcinomas de estas localizaciones.

Existe cierta relación entre el volumen de la lesión y las posibilidades de metástasis ganglionares; se considera que cuando el tumor supera los 2 cm, en el 35% de los casos ya hay invasión ganglionar.

La bilateralidad de las metástasis ganglionares es más frecuente en los tumores localizados en la línea media. La existencia de invasión ganglionar contralateral sin metástasis homolateral es muy poco frecuente.

3) Propagación a distancia. Las metástasis alejadas (hígado, pulmón, pleura, cerebro, riñón, etc.) se observan por lo general en los cánceres muy avanzados.

Clínica. Los síntomas más frecuentes son el prurito persistente o la aparición de dolor, asociados frecuentemente con la lesión ulcerada o bien con un tumor.

Cuando las ulceraciones destruyen los vasos superficiales, producen hemorragias. En los casos localmente avanzados, que comprometen las vías urinarias o el recto, a los síntomas citados se suman los propios de los órganos agredidos.

La variada sintomatología y frecuencia de observación pueden resumirse en la siguiente tabla:

Síntoma	Incidencia
Prurito crónico	30 al 70%
Ulceras	5 al 30%
Hemorragia	10 al 25%
Dolor	15 al 25%
Secreción	15 al 25%
Síntomas urinarios	30 al 70%

Diagnóstico y estadificación

El diagnóstico siempre se hace por el estudio anatomo-patológico de la lesión, y una vez confirmado se debe establecer el estadio evolutivo para poder efectuar un tratamiento correcto.

Las clasificaciones que en décadas pasadas fueron propuestas no tienen valor. Actualmente se utiliza la clasificación a la cual nos referiremos, que es la aconsejada por la F.I.G.O. (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia) y el sistema T.N.M. Esta

clasificación T.N.M. considera el tamaño y la localización del tumor, la presencia o no de ganglios histológicamente invadidos y la existencia de metástasis a distancia.

Estadificación (según TNM)

Determinación del "T"

Tis: carcinoma in situ (VIN III)

No escamoso: Enf. de Paget

Escamoso:

Melanoma in situ

Carcinoma in situ simple o común

VIN basoide

VIN bowenoide

T1: Tumor < 2cm (Diámetro > en superficie)

T1a: invasión del estroma < 1mm. (*)

T1b: invasión del estroma > 1mm (*)

T2: Tumor > 2cm (Diámetro > en superficie)

T3: Tumor de cualquier tamaño con compromiso de uretra distal, y/o vagina, y/o ano.

T4: Tumor que afecta: mucosa vesical, rectal, de uretra superior, o está fijado al hueso.

Determinación del "N"

N0: Sin metástasis ganglionares.

N1: Metástasis ganglionar unilateral.

N2: Metástasis ganglionar bilateral.

Determinación del "M"

M0: Sin evidencia de metástasis clínicas.

M1: Metástasis a distancia (incluyendo metástasis en ganglios pelvianos).

Evolución y pronóstico

La evolución es lenta. El tumor puede quedar localizado durante meses mientras se cumple la invasión ganglionar. De mayor importancia para el pronóstico es la existencia o no de metástasis ganglionares al momento de realizar el tratamiento, así como también tiene marcada influencia pronóstica el número de ganglios comprometidos (parecería ser el número crítico de 3 ganglios) en caso de metástasis unilaterales o bien la presencia de compromiso ganglionar bilateral (signo éste de muy mal pronóstico).

Pronóstico de sobrevida a 5 años (según F.I.G.O. 1988)

Estadio I	94%
Estadio II	90%
Estadio III	70%
Estadio IV	15%

Clasificación por estadios

Estadio 0:			
Tis	N0	M0 (Ca. In situ)	
Estadio I:			
T1	N0	M0 (Ca. < 2 cm de diámetro)	
Estadio II:			
T2	N0	M0 (Ca. > 2 cm de diámetro)	
Estadio III:			
T3	N0	M0 (Uretra y/o vagina y/o ano)	
T1-T2-T3	N1	M0 (Metástasis ganglionar unilateral)	
Estadio IVa:			
T1-T2-T3	N2	M0 (Metástasis ganglionar bilateral)	
T4	N0-N1-N2	M0 (Vejiga, recto, tercio sup. Uretra, pelvis ósea)	
Estadio IVb:			
T1-T2-T3-T4	N0-N1-N2	M1 (Metástasis alejadas; incluye ganglios pelvianos)	

(*) Propuesta de la Sociedad Internacional para el Estudio de la Patología Vulvar (I.S.S.V.D.) en conjunto con la Sociedad Internacional de Patólogos Ginecólogos (I.S.G.P.). La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (F.I.G.O.) ha aceptado la subdivisión del Estadio I. Considera como Estadio Ia, o carcinoma superficial a aquel: "Carcinoma epidermoide único de 2 cm o menos en su diámetro mayor, con invasión del estroma hasta 1 mm de profundidad, medido desde la papila más cercana hasta el punto más profundo de invasión" y Estadio Ib al que invade más de 1 mm.

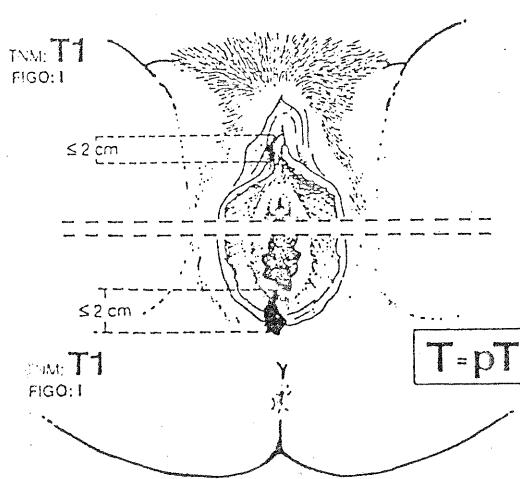


Fig. 23-7. Tumor limitado a la vulva o a la vulva y el periné, con un diámetro máximo menor o igual a 2 cm.

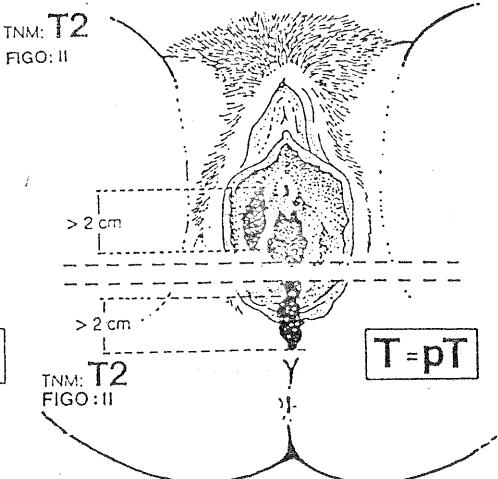


Fig. 23-8. Tumor limitado a la vulva o a la vulva y el periné, con un diámetro máximo mayor o igual a 2 cm.

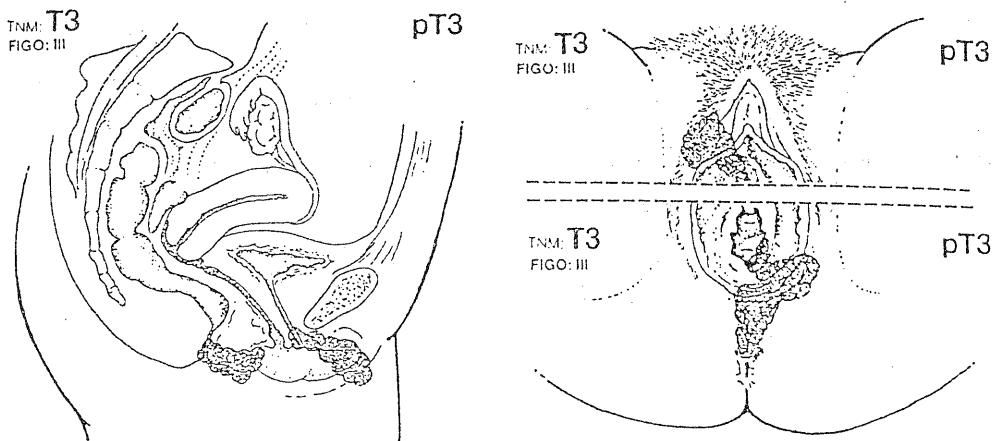


Fig. 23-9. Tumor que afecta a alguna de las siguientes estructuras: uretra inferior, vagina-ano.

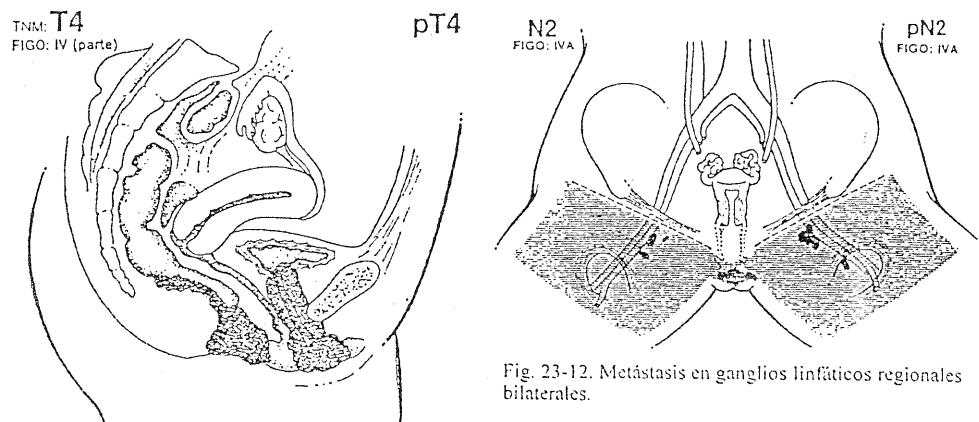


Fig. 23-10. Tumor que afecta a alguna de las siguientes estructuras: mucosas vesical, mucosa rectal, mucosa de la uretra superior, o está fijado al hueso.

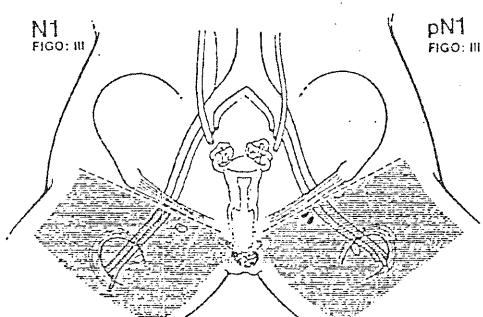


Fig. 23-11. Metástasis en ganglios linfáticos regionales hormolaterales.

Fig. 23-12. Metástasis en ganglios linfáticos regionales bilaterales.

Análisis crítico de la estadificación del carcinoma de la vulva

Hasta hace muy pocos años, la estadificación del carcinoma epidermoide de la vulva era exclusivamente clínica. En efecto, la F.I.G.O. reconocía para su evaluación solamente a la semiología, con la palpación local y regional, que incluía un examen genital o bimanual y radiología, con la extensión que ésta hace a la linfografía.

Como es de suponerse esta estadificación era blanco de numerosas críticas y cuestionamientos, algunos de ellos tan claros y contundentes que no admitían la menor duda. Se analizó, por ejemplo, si realmente era el tamaño de 2 cm la medida crítica que, como factor pronóstico, debía diferenciar al T1 del T2; o si el tumor que compromete al perineo podía ser, por ese solo hecho, estadificado como T3, o por-

que no separaba en forma pronóstica los tumores centrales, pero el punto más débil de este sistema de estadificación era sin duda la evaluación de los ganglios regionales, que separaba como N1 a los ganglios palpables no sospechosos de aquellos que sí lo eran, resultados como N2, con el consiguiente cambio de estadio II a III.

Esta disociación importante entre la clínica y la histología ganglionar fue ampliamente documentada por trabajos de autores con reconocida experiencia en el tema. Las publicaciones de Rutledge, Way, Gree, Krupp, Taussig y Mc Kelvey demostraron en forma concluyente que hay una disociación del 35% al 40% entre la valoración clínica e histológica de los ganglios normales.

La linfografía tampoco colaboró en mejorar la sensibilidad de la estadificación, pudiendo definir quizás, como conclusión, que sólo tiene valor el linfograma negativo en la predicción de ausencia de metástasis.

En el año 1975 Krupp y dos años más tarde Friedrich y Di Paola, propusieron dos clasificaciones que tenían en cuenta: 1) datos histopatológicos para la evaluación ganglionar, 2) el número de lesiones, si éstas eran simples o múltiples y 3) uni o bilateralidad del compromiso ganglionar. El objetivo fue determinar mejor un pronóstico y la obtención de datos más precisos para un análisis estadístico; pero tanta subdivisión generó un excesivo número de subgrupos, que hacía imposible disponer de gran número de casos en cada uno para su significación estadística, lo que transformó a ambas clasificaciones en poco prácticas.

En lo que respecta al valor pronóstico del tamaño tumoral crítico, Rutledge, Hoffman y Shim coinciden con la F.I.G.O. en que el tamaño de 2 cm es el de mejor predicción de presencia o no de metástasis. Por otro lado, para Krupp, Friedrich y Di Paola, el tamaño tumoral crítico fue de 3 cm. Andreasson y Nyboe, por su parte, encuentran que la relación entre el tamaño tumoral y la mortalidad no es lineal, y que el tamaño crítico fue de 4 cm, resultados semejantes a los ofrecidos por Podratz.

Queda entonces como demostración clara, que analizado en forma separada, el tamaño tumoral dio resultados disímiles para 2, 3, 4 cm, hecho que en realidad nos está mostrando que el mismo, en forma aislada, no es un factor predictivo de metástasis.

Lo que si tiene importancia referente a la sobrevida es la existencia o no de metástasis ganglionares. Las distintas series muestran que ante ganglios negativos, los porcentajes de sobrevida a cinco años oscilan entre el 70% y 93%, descendiendo a valores comprendidos entre el 24% y el 47% cuando hay metástasis ganglionar.

Asimismo, no sólo es trascendente el compromiso ganglionar, sino el número de ganglios que estén

afectados. Hay un consenso casi general en que por encima de los 3 ganglios con metástasis, hay un marcado descenso en la tasa de sobrevida.

Ganglios con metástasis - sobrevida 5 años

Negativos	96%
1	94%
2	80%
3 o más	12%

Ya comentado anteriormente, la mayoría de los autores coinciden con la apreciación de que las pacientes con ganglios positivos bilaterales tienen franco peor pronóstico que las que sólo presentan metástasis unilaterales.

En lo que respecta a los ganglios pelvianos, cuando éstos están afectados, la sobrevida global a 5 años no supera el 17%.

La F.I.G.O., aceptando algunas de estas afirmaciones, modifica su clasificación imponiendo la que actualmente está en vigencia. Los cambios se centran en esencia en la consideración de la metástasis ganglionar histológica, y según ésta sea uni o bilateral. A las metástasis ganglionares pelvianas se las considera como M1. De tal manera que las modificaciones fueron:

- N0: No metástasis ganglionar
- N1: Metástasis ganglionar unilateral
- N2: Metástasis ganglionar bilateral
- M0: No metástasis clínicas
- M1: Metástasis a distancia (incluyendo metástasis en ganglios pelvianos)

El concepto ya mencionado de carcinoma superficial, aceptado por la F.I.G.O. como estadio Ia del cáncer vulvar, tendría, según numerosas publicaciones, ausencia de metástasis ganglionar, lo que permite evaluar la exéresis de las mismas en la propuesta terapéutica (que se analizará oportunamente en tratamiento quirúrgico).

Normas de exploración preoperatoria

A) Valoración local y valoración regional

- 1) Ubicación en mapa de la lesión: determinando ubicación central, lateral, extensión uni o multifocal, consistencia, características especiales, etc. La determinación del tamaño se hará en base de sus dos diámetros mayores.
- 2) Biopsia con anestesia local (es suficiente una biopsia incisional).
- 3) Palpación de las zonas ganglionares inguinales (determinar características, consistencia, uni o bilateralidad, sospechosas o no, fijas o móviles, ulceradas o no, etc.)
- 4) Función citológica de las adenopatías palpables sospechosas.

- 5) Examen ginecológico (vaginal, rectal)
- 6) Examen con espéculo y estudio citológico y colposcópico.
- 7) Examen con espéculo o valvas.
- 8) Iconografía (opcional).
- 9) Cistoscopia y rectoscopia (según extensión y ubicación de la lesión; de rutina en Enf. de Paget de la vulva).

B. Valoración a distancia

- 1) Rutina de laboratorio (incluyendo hepatograma).
- 2) Rx. de tórax.
- 3) Ecografía hepática (opcional). Ecografía zona ganglionar inguinal (opcional).
- 4) Tomografía axial computada (ante las groseras adenopatías inguinocrurales y eventual en casos de menor compromiso ganglionar).

Tratamiento

Tratamiento quirúrgico radical

Si bien el tratamiento de elección es el quirúrgico, se debe tener en cuenta, particularmente en pacientes de edad avanzada, el estado general, a veces deficiente, y el riesgo quirúrgico, que puede ser elevado.

El tratamiento histórico para todos los casos operables del cáncer de vulva, a partir que Rupprecht comenzó a efectuar la linfadenectomía inguinal superficial y profunda en forma sistemática en 1886, fue la clásica vulvectomía radical con linfadenectomía. La misma consiste en extirpar en bloque el órgano afectado por el tumor, los pediculós linfáticos eferentes y al menos la primera estación ganglionar. En el caso del carcinoma vulvar, esa primera estación ganglionar está constituida por los grupos ganglionares inguinales superficiales y profundos, por lo que se deduce que la operación radical mínima consistirá en la vulvectomía total ampliada: ablación de la vulva hasta el plano osteoaponeurótico y extirpación bilateral de los ganglios inguinales superficiales y profundos (operación de Rupprecht).

Esta operación se efectúa de preferencia en un solo tiempo para cumplir con la norma general oncológica de la extirpación en bloque, pero cuando las condiciones generales de la paciente son deficientes, se llevará a cabo en dos tiempos: primero la vulvectomía y más adelante la linfadenectomía.

La operación de Basset es igual que la anterior, pero con el agregado de la extirpación de los ganglios ilíacos externos, que se realiza abriendo el espacio subperitoneal a través del conducto inguinal.

La operación de Rupprecht-Kehler es similar a la precedente, a la que se suma la extirpación de los ganglios ilíacos externos, los ilíacos internos y los obturadores, siguiendo la misma vía extraperitoneal.

La linfadenectomía pelviana puede efectuarse por vía transperitoneal (operación de Rupprecht-Stoeckel), método poco empleado en la actualidad.

Un criterio aconsejable era la biopsia por congela-ción del ganglio de Cloquet para determinar la exten-sión de la linfadenectomía. Cuando este ganglio pre-sentaba mestástasis, se efectuaba, si la paciente se en-contraba en buenas condiciones clínicas, la linfade-nectomía pelviana. En cambio, si la biopsia era nega-tiva, se daba por terminada la intervención con la a-blación de los ganglios inguinales superficiales y pro-fundos, excepto en carcinomas centrales, que pueden obviar en sus rutas linfáticas a los ganglios inguinales.

En la última década se dieron a conocer los resul-tados de grandes series de pacientes, que demostraron la ineficacia de la linfadenectomía pelviana, en cuan-to a lograr un impacto importante en la sobrevida. Sumado a esto, la morbi-mortalidad de esta interven-ción, son los argumentos que sostienen la indica-ción actual de telecobaltoterapia en las cadenas ganglionares pelvianas, en todos los casos de ganglios inguinales profundos positivos, en reemplazo de la exérésis ganglionar pelviana.

Resumiendo, podemos considerar que para la ma-yoría de los carcinomas vulvares que presentan di-mensiones superiores a las de 4 o 5 cm de diámetro, o bien ganglios clínicamente comprometidos, la indica-ción terapéutica actual continúa siendo la vulvectomía radical con linfadenectomía inguinal superficial y profunda bilateral.

Complicaciones del tratamiento quirúrgico

- a) La infección es la complicación más frecuen-te, favorecida en general por la necrosis de los colgajos cutáneos preparados para cubrir el lecho operatorio. A fin de evitarla se recurre a la antibioticoterapia (discutida por algunos en cuanto a su carácter preventivo). Una vez esta-blecida la infección, se apela al cultivo y al antibiograma para la elección del antibiótico. Ultimamente recurrimos a la colocación de azúcar molida en las zonas cruentas expues-tas, con lo que hemos logrado una mejor evolu-ción cicatrizal y menor porcentaje de infección.
- b) Tromboembolismo. Casi siempre está asocia-do a la infección. Para evitarla, además de los cuidados profilácticos antiinfecciosos, se pro-cederá a la movilización lo más precozmente posible, la cual se ve favorecida por la utiliza-ción de una sonda suprapúbica en reemplazo de la clásica transuretral.
- c) Necrosis de los colgajos. Es una complicación muy difícil de evitar, que se produce corriente-mente en mayor o menor grado, la cual, re-i-teramos, favorece a su vez la infección y ésta, al tromboembolismo. Esta secuela se puede re-ducir evitando los colgajos finos y los puentes

- cutáneos, para lo cual es menester utilizar determinados tipos de incisiones.
- d) Linfedema. El linfedema de los miembros inferiores es común después de las linfadenectomías, pero su frecuencia es menor que la observada en el brazo en casos de cáncer mamario (mastectomía radical).

Possibilidad de reducción quirúrgica en el tratamiento del cáncer de vulva

El estudio de algunos factores pronósticos, tales como el grado de invasión estromal, el tamaño tumoral, grado de diferenciación, compromiso ganglionar y edad de la paciente, resultan de sumo interés a fin de poder determinar grupos de mejor o peor pronóstico, que permiten evaluar la aplicación de tratamientos más apropiados.

Tiempo atrás, cuando los oncólogos se referían en términos exclusivos de sobrevida como único justificativo para la aplicación de terapéuticas, la realización de actos quirúrgicos más reducidos se justificaban en pacientes con grandes contraindicaciones individuales, producto de su estado general deficitario. Con el avance de la técnica, el conocimiento biológico de cada neoplasia y las necesidades humanísticas de la medicina, el concepto de salud cambió, dejando de representar el silencio de los órganos para integrarse a la totalidad del individuo que busca el bienestar físico, psíquico y social, es decir, el concepto de la totalidad del hombre. Este profundo cambio llegó al campo de la oncología, adquiriendo relieve no sólo la sobrevida, sino además la calidad de la misma, dando origen a los esfuerzos para lograr los máximos beneficios con las menores agresiones terapéuticas. Lo poco frecuente del cáncer de esta localización hace difícil la investigación clínica basada en la randomización, pero a pesar de estas dificultades, el intento de lograr en determinados casos una reducción de la amplitud quirúrgica, se encuentra justificado por el conocimiento internacional logrado con la experiencia de muchos años, que permitió conocer el comportamiento biológico de este tumor, con el agregado del aumento de su incidencia en mujeres más jóvenes.

Surgen en estos momentos algunos interrogantes para analizar:

- ¿Es siempre necesaria la vulvectomía radical?
- ¿Es siempre necesaria la linfadenectomía inguinal superficial y profunda uni o bilateral?
- ¿En qué casos se puede aplicar la terapéutica más reducida?

Debemos comprender que este análisis no es sencillo, dado que la reducción quirúrgica que logra indudablemente menos morbilidad y por ende mejor calidad de vida, debe acompañarse de los mismos beneficios de sobrevida que las terapéuticas radicales.

Lo primero que se intentó definir fue aquellos ca-

sos de mejor pronóstico, es decir, los que presentan un bajo riesgo de metástasis ganglionares, ya que éste es el mejor indicador de sobrevida; basándose en una relación biológica con el cáncer de cuello uterino, se trató de definir los parámetros para encuadrar conceptualmente al microcarcinoma de la vulva, definiéndolo en su comienzo como aquel de un diámetro de no más de 2 cm, con invasión del estroma no mayor de 5 mm. Parecería ser que la relación conceptual entre cuello y vulva, desafortunadamente, no responde a la realidad, tal vez por el comportamiento más linfófilo de la neoplasia vulvar; es así como en el año 1984, la I.S.S.V.D. recomendó suprimir el término de microcarcinoma para esta localización. Si bien las dificultades son reales, los distintos centros oncoginecológicos tratan de poder, de alguna manera, encuadrar los casos de mejor pronóstico para aplicar terapéuticas menos agresivas.

Se utilizaron términos dispares tales como carcinoma superficial, carcinoma precoz, carcinoma inicial, etc., que más que en su terminología difieren en su concepto, haciendo engorrosa su comparación.

Desde el punto de vista de medición de la profundidad de invasión, existió discordancia de interpretación por la forma de realización y posterior aplicación clínica, dificultando una vez más la valorización de los resultados. Algunos midieron desde la superficie del tumor, otros desde la papila dérmica más cercana al tumor o de la cresta epitelial más profunda inmediata al tumor, existiendo otras variedades.

Todas estas mediciones y sus argumentos histológicos tienen poco valor por sí mismas, si no alcanzan a universalizar el concepto cierto de pronóstico metastático ganglionar. Es así como la invasión de hasta 1 mm, considerada como límite seguro, presenta, en las distintas estadísticas, porcentajes de compromiso ganglionar que oscilan entre 0 y 3%.

La definición de carcinoma superficial de la vulva dado por la I.S.S.V.D. y la I.S.G.P. la interpreta como la invasión de hasta 1 mm, desde la papila más cercana hasta el punto más profundo de invasión, con un diámetro en superficie de hasta 2 cm.

Es por lo analizado que el criterio de invasión no puede ser tomado como elemento único para establecer una terapéutica, importando también su diámetro.

Los predictores independientes por orden de importancia son:

- diferenciación tumoral
- ganglios sospechosos o fijos
- presencia de compromiso de capilares linfáticos
- pacientes más viejas
- mayor invasión del tumor

Las pacientes mayores de 75 años presentan compromiso ganglionar en el 46%, mientras que las menores de 45, el 25%.

Distintas publicaciones consideran la presencia de carcinoma *in situ* junto al invasor como elemento de buen pronóstico, mientras otros interpretan que el pronóstico es independiente de la presencia o ausencia de carcinoma *in situ* concomitante. De todos modos, puede tratarse de dos modalidades diferentes de presentación, tal vez de orígenes distintos, ya que el carcinoma *in situ* concomitante se presenta más en mujeres jóvenes, relacionándose con infeciones por HPV.

Ninguno de los caracteres tomados aisladamente son suficientes por si solos para establecer la presencia o ausencia de metástasis ganglionares, aun cuando a la palpación de la zona inguinal no exista sospecha de metástasis, estando en estos casos comprometidos los ganglios en el 23,9% y en el 76,2% cuando clínicamente son sospechosos, elevándose al 92,6% cuando se encuentran fijos.

Otro punto de análisis se basa en la posibilidad no sólo de establecer la existencia de metástasis ganglionar, sino cuán extensa es ésta en términos de números de ganglios comprometidos. Se sabe que esto influye notablemente en la sobrevida, siendo del 65 al 68% cuando sólo uno está afectado, y del 26 al 34% cuando el compromiso es mayor de 2 ganglios. Por otro lado, si se trata de micrometástasis, la existencia de 1 o 2 ganglios con estas características tiene un pronóstico semejante al libre de metástasis. El concepto de compartimentalidad también es de valor, dado que no es igual si la alteración comprende sólo a los ganglios superficiales, o además los profundos, y si existe o no contralateralidad. Para algunos, la ausencia de metástasis inguinales superficiales es prácticamente predictiva de falta de compromiso ganglionar más profundo. La presencia de contralateralidad sin compromiso homolateral es excepcional.

Con el análisis de estos datos podemos llegar a un acuerdo de concepto general:

1. En lesiones invasoras de 1 mm o menos con una extensión no mayor de 2 cm, las posibilidades prácticas de compromiso ganglionar son de poca importancia.
2. El cáncer de vulva en su diseminación ganglionar respeta generalmente una secuencia de compartimientos, invadiendo primero los inguinales superficiales, luego los profundos y por último los pelvianos.
3. Es raro el compromiso ganglionar contralateral exclusivo.

Con respecto al comportamiento local de la enfermedad en lesiones francamente invasoras de hasta 2 cm de diámetro, se pudo observar que la vulvectomía radical no tiene mejor control que la extirpación amplia de la lesión, siendo los índices de recidivas del 6,3% para las vulvectomías y del 7,2% para la esci-

sión local, debiendo ser el margen de tejido periférico sano no menor de 2 cm.

Con lo conocido hasta el presente, podemos ir contestando los interrogantes que nos formulamos al comienzo:

- ¿Es siempre necesaria la vulvectomía radical? Para los tumores de hasta 2 cm de extensión, luego de un minucioso examen vulvoscópico e histológico que descarte la multicentricidad, la amplia resección es factible, especialmente en tumores bien diferenciados y en mujeres jóvenes. En casos de mayor tamaño no siempre es indicación absoluta la vulvectomía, existiendo situaciones seleccionadas en las que la hemivulvectomía puede ser una opción.
- ¿Es siempre necesaria la linfadenectomía inguino-femoral bilateral? Si el tumor es lateral, sin ganglios palpables sospechosos fijos, si la linfadenectomía homolateral superficial fue negativa, podría considerarse como suficiente. En caso de tumores centrales se puede proceder de la misma manera pero bilateralmente.
- ¿Cuándo podemos realizar la terapéutica más reducida? Si disponemos de un patólogo bien especializado, en los casos de invasión no mayor de 1 mm con extensión no mayor de 2 cm y ausencia de multicentricidad invasora, en mujeres jóvenes, es posible la resección local con margen de 1 cm, pudiendo obviarse la linfadenectomía.

Tratamiento actínico

En general no tiene indicación como tratamiento primario, a excepción de algunos casos puntuales de carcinomas localizados en la región del meato uretral o uretra distal.

Se utiliza como terapéutica complementaria cuando se ha realizado una vulvectomía radical con linfadenectomía inguino-crural bilateral (operación de Rupprecht) y el estado histopatológico de la pieza extirpada revela invasión ganglionar profunda. En dichas circunstancias, se irradiaron las cadenas ganglionares pelvianas.

También puede emplearse ante algunos casos de vulvectomía en los que no se pudo realizar la linfadenectomía adecuada, irradiándose entonces los lechos ganglionares inguinales y pelvianos.

En los últimos años se utilizó en protocolos de investigación clínica, en conjunto con la quimioterapia, ante carcinomas localmente avanzados, con el fin de reducir la magnitud de la exérésis quirúrgica.

Quimioterapia

Nunca fue empleada como tratamiento único con

fines curativos, sino como tratamiento paliativo en el carcinoma avanzado, siendo con ese fin una de las drogas más empleadas la bleomicina.

A comienzos de la década del 90, surgieron varios ensayos investigacionales que emplean quimio y radioterapia. Lo real es que si bien estos ensayos fueron de distintos centros y con distintas drogas (la mayoría involucra al 5 fluorouracilo, Mitomicina C, Cisplatino o Bleomicina), con el aditamento de radioterapia, en dosis de 45-50 Gy en pelvis y ganglios inguinales y 25 Gy sobre el tumor vulvar, con ninguno de ellos se pueden obtener conclusiones valederas. Todos los trabajos tienen muy escaso número de pacientes y muy corto seguimiento. Globalmente se puede resumir que se publican respuestas completas clínicas del orden del 50 al 55% y respuestas parciales (reducción mayor del 50%) en el orden del 30% pero aun ante períodos cortos de seguimiento hay recidivas que involucran a casi el 50% de las que respondieron clínicamente, lo que prácticamente las inhabilita a todo intento quirúrgico curativo dada la agresión local generada por la quimio y radioterapia.

Tratamiento del carcinoma basocelular

Las indicaciones generales para el tratamiento del carcinoma de la vulva son aplicables a las distintas formas histológicas, con excepción del carcinoma basocelular, el cual permite por sus características biológicas un tratamiento más conservador en ciertos casos.

Cuando se trata de lesiones pequeñas, se efectuará la resección amplia con minucioso estudio histológico seriado del material extirpado; si la lesión se encuentra totalmente comprendida en él y hay un margen de seguridad desde sus límites hasta el borde de resección, el tratamiento se considerará suficiente, pero se efectuará un estricto control de la paciente por la posibilidad de recidivas a partir de focos multicéntricos microscópicos inaparentes en el momento del primer tratamiento.

Si se trata de una lesión primariamente voluminosa, con un componente epidermoide agregado o multicéntrico, se realizará, en cambio, un tratamiento radical.

SARCOMA DE LA VULVA

Es de rarísima observación y de gran malignidad.

La edad promedio de aparición es de 40 años. Su síntoma principal es el tumor asociado o no a prurito, dispareunia u otras manifestaciones dependientes de la presencia tumoral. Al examen ginecológico se aprecia un tumor circunscrito, casi siempre desarrollado en los labios mayores, aunque puede localizarse en otros puntos de la vulva.

Con menos frecuencia se instala en forma difusa o en varios nódulos.

Su crecimiento se hace con tendencia exofítica o endofítica, predominando esta última. De súbito se producen trastornos tróficos, en especial la necrosis hemorrágica en su superficie.

Al examen microscópico se observan distintos tipos histológicos, de los cuales el más común es el fibrosarcoma. Es importante reconocer el tipo histológico para establecer su tratamiento y pronóstico (por ejemplo, el leiomiosarcoma es de mejor pronóstico que el rhabdomiosarcoma).

Una forma especial es el sarcoma botrioides, similar al de la vagina y el cuello uterino, que se desarrolla en niñas; se trata de un rhabdomiosarcoma embrionario, de alta malignidad, que forma masas poliposas arracimadas.

Los sarcomas de la vulva, a diferencia de los sarcomas en general, no tienen gran tendencia a la disseminación hemática, y 1 de cada 4 se disemina por vía linfática. Localmente puede invadir órganos vecinos, pero es rara la gran propagación pelviana.

Tratamiento. Al igual que en el carcinoma, el tratamiento quirúrgico es el de elección y la vulvectomía radical constituye el procedimiento más indicado.

La radioterapia se usa como complemento quirúrgico, lo mismo que la quimioterapia.

MELANOMA DE LA VULVA

Entre el 1 y el 5% de los melanomas se localiza en los genitales. La vulva es la localización más frecuente, siendo más raras las localizaciones en la vagina o la uretra, y excepcionalmente se han descripto también en endometrio, cuello u ovario.

El melanoma de vulva es una lesión poco frecuente que ha sido tratada tradicionalmente como el carcinoma escamoso. En la literatura hay descripciones algo más de mil casos, si bien la mitad de las series publicadas reúnen menos de 20 casos.

La hemorragia, el tumor, la observación de una lesión pigmentada o el prurito son los síntomas más frecuentes.

Histológicamente, la mayoría de los melanomas vulvares son del tipo de extensión superficial (80%), seguido por los de tipo nodular (20%).

La clasificación actual de los melanomas es la recomendada por la A.I.C.C. en 1992. Los estadios I y II representan enfermedad localizada y se subclasifican según el grosor tumoral.

La cirugía es el único tratamiento efectivo para la curación del melanoma. El tratamiento clásico con vulvectomía radical y linfadenectomía inguinal bilateral y hasta eventualmente pelviana, ha cambiado ha-

cia un tratamiento más limitado que asegure una exéresis local amplia, hasta la fascia, y márgenes de piel o mucosa normales de 1 a 3 cm, según el grosor tumoral.

La linfadenectomía inguinal es un tema controvertido. La linfadenectomía electiva parece ser sólo justificada en el grupo de melanomas con grosor en-

tre 1,5 y 4 mm. En los otros grupos se recomienda la linfadenectomía convencional.

El melanoma vulvar tiene peor pronóstico que el carcinoma escamoso, con mucha mayor recidiva. La menor tasa de recurrencias es esperada en aquellas pacientes con enfermedad localizada y grosor inferior a 4 mm.

24 Endometrosis

La endometrosis es una afección que se caracteriza por la presencia de tejido endometrial fuera de los límites que normalmente ocupa el endometrio. Este tejido heterotópico mantiene una íntima relación de dependencia con la función ovárica y responde a los estímulos de éste de la misma manera que el endometrio normal ortotópico.

Es un proceso *único* en el ser humano y *exclusivo* de la patología femenina.

Su frecuencia ha aumentado en los últimos decenios y está asociada en forma llamativa con la esterilidad.

Es responsable de aproximadamente el 10% de las intervenciones quirúrgicas pélvicas.

No se la observa antes de la menarca. La edad de las pacientes oscila entre los 25 años y la menopausia; su mayor frecuencia se registra entre los 30 y 40 años. Los casos raros de endometrosis posmenopáusica son secuelas de procesos en involución.

Con muy pocas excepciones, los *focos endometrióticos* asientan en órganos o tejidos situados entre dos planos paralelos que pasan por el ombligo y la vulva, respectivamente. Se los puede observar en todos los órganos que constituyen el aparato genital y sus ligamentos, en el peritoneo, la vejiga, el intestino (delgado, apéndice, colon pélvano, recto), la ingle, el ombligo y cicatrices de laparotomía. Excepcionalmente se han citado localizaciones en las extremidades, pulmón, nariz, etcétera. (fig. 24-1).

CLASIFICACION

De acuerdo con la distribución topográfica, y tomando en cuenta la continuidad de las lesiones con el endometrio normalmente ubicado o la falta de vinculación con éste, se clasificaba a la endometrosis en *interna* y *externa*, y a esta última, a su vez, según la relación con el peritoneo, en *intraperitoneal* y *extra-peritoneal*.

Actualmente, cuando se implanta en el espesor del músculo uterino se habla de *adenomiosis*, sustituyendo a la terminología anterior de endometrosis interna.

Sobre la base de los estudios laparoscópicos se han propuesto varias clasificaciones, con criterios diagnóstico, evolutivo, de pronóstico y terapéutico.

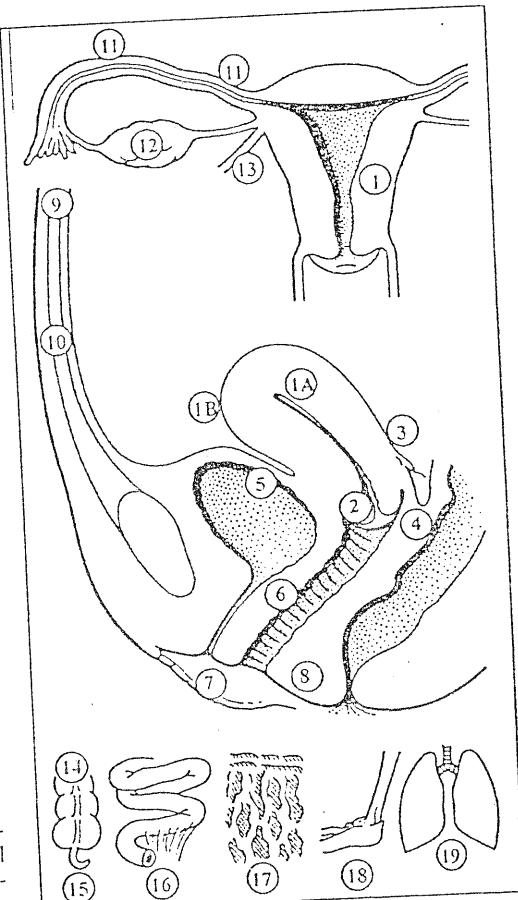


Fig. 24-1. Localizaciones de la endometrosis. 1A. Endometriosis uterina interna (adenomiosis); 1B. endometriosis uterina externa; 2. cervical uterina; 3. del Douglas; 4. rectovaginal; 5. vesical; 6. vaginal; 7. vulvar; 8. perineal; 9. umbilical; 10. en cicatriz laparotómica; 11. tubaria; 12. ovárica; 13. del ligamento redondo; 14. del intestino grueso; 15. del apéndice; 16. del intestino delgado; 17. del epiplón; 18. de las extremidades; 19. pulmonar.

Clasificación de Acosta

De acuerdo con esta clasificación, la endometrosis se subdivide en leve, moderada y grave.

Endometrosis leve. Lesiones recientes (no relacionadas con cicatrices o retracciones del peritoneo). Implantes superficiales en el ovario sin endometrioma ni adherencias peritubarias.

Endometrosis moderada. Lesiones en uno o ambos ovarios con cicatriz y retracción, o pequeños endometriomas (menores de 2 cm). Adherencias periováricas y/o peritubarias mínimas. Implantes superficiales en el fondo de saco de Douglas. Adherencias pero sin invasión al sigma.

Endometrosis grave. Lesiones en uno o ambos ovarios con endometriomas mayores de 2 cm. Ovarios encarcelados por adherencias tubarias. Trompas obstruidas. Obliteración del fondo de saco de Douglas. Engrosamiento de los ligamentos uterosacros. Compromiso del tubo digestivo y/o vías urinarias.

Clasificación de la Sociedad Americana de Fertilidad

Se caracteriza por intentar, mediante un sistema de puntaje, valorar: a) la unilateralidad; b) la unidad anatomofuncional del complejo trompa/ovario; c)

agrega un estadio; d) toma en cuenta la porción del pabellón tubario y fimbrial; e) proporciona un valor pronóstico para desarrollar las conductas terapéuticas; f) puesto que la endometrosis tubaria es rara, la clasifica por separado y la ubica como endometrosis adicional; g) establece una diferencia entre implantes ováricos o peritoneales, superficiales o profundos (invasivos).

Tiene cuatro estadios o grados, que toman en cuenta: a) la localización: peritoneal, ovárica o tubaria; b) el tamaño o la extensión del implante, y c) la formación del tipo de adherencias.

Clasificación revisada de la endometrosis (Sociedad Americana de Fertilidad)

Se basa en la localización (peritoneal, ovárica, tubaria), el grado de la lesión (superficial, profunda) y el tipo de adherencias que produce (velamentosas, densas). Con estas características se establece un puntaje.

Estadio I (mínima): 1-5 puntos

Estadio II (leve): 6-15 puntos

Estadio III (moderada): 16-40

Estadio IV (severa): >40 puntos

Esta clasificación revisada se expone en la tabla 24-1.

Tabla 24-1

Peritoneo	Endometrosis	<1 CM			1-3 CM			>3 CM		
		Superficial	1	2	Profunda	2	4	Profunda	4	20
Ovario	D superficial		1	2					4	
	Profundo		4			16			20	
	I superficial		1	2					4	
	Profundo		4		16				20	
Ovario	Adherencias		Compromiso <1/3	Compromiso 1/3-2/3	Compromiso >2/3					
	D laxas		1	2					4	
	Densos		4	8					16	
	I laxas		1	2					4	
Trompa	Densos		4	8					16	
	D Laxas		1	2					4	
	Densos		4*	8*					16	
	I laxas		1	2					4	
	denios		4*	8*					16	
	Obliteración de fondo del saco posterior		Parcial		Completa					
			4		40					

* Si la parte terminal de las fimbrias de la Trompa de Falopio está completamente obstruida, se cambia el puntaje a 16.

ANATOMIA PATHOLOGICA

La endometriosis, tal como se ha dicho, consiste en la presencia de focos de tejido endometrial fuera de su ubicación normal, es decir, el revestimiento de la cavidad del cuerpo uterino. Los focos endometriósicos están constituidos tanto por glándulas como por estroma endometrial que rodea a las mismas. Es frecuente la presencia de focos de hemorragia en el estroma, tanto recientes como antiguos; en los focos de hemorragia antiguos se observa pigmento hemo-siderínico, producto de la degradación de la hemoglobina de los eritrocitos extravasados, encontrándose el pigmento tanto libre como dentro de macrófagos. El componente histológico característico de la endometrosis, por lo tanto, es la *unidad elemental endometriósica*, constituida por cuatro elementos: 1) glándulas endometriales, 2) estroma endometrial, 3) hemorragias, recientes o antiguas, y 4) depósitos hemosiderínicos (fig. 24-2).

Los focos endometriósicos pueden sufrir modificaciones progestacionales bajo la influencia de las hormonas ováricas, por tratamientos inducidos o en el embarazo; de todos modos, no siempre los focos endometriósicos tienen modificaciones progestacionales durante la fase correspondiente del ciclo. Durante el embarazo es característica la transformación del estroma de estas estructuras, que se edematiza. En la menopausia se produce la atrofia de los focos endometriósicos.

Endometrosis interna

Consiste en la penetración de focos de tejido endometrial, tanto glándulas como estroma, entre los haces musculares lisos del miometrio. La presencia de estos focos endometriósicos puede acompañarse de una fibromiohiperplasia del miometrio, denominándose a este cuadro *adenomiosis*; el llamado *adenomioma* es una forma especial circunscripta de adenomiosis.

Macroscópicamente se caracteriza por un agrandamiento global y difuso del cuerpo uterino. Al corte se observa un miometrio difusamente engrosado, con un aspecto fascicular arremolinado; en el espesor del mismo se encuentran los focos endometriósicos, de menor consistencia y de color rosado; a veces, éstos pueden formar pequeñas cavidades quísticas con un contenido hemorrágico (fig. 24-3). En el adenomioma se observa una zona nodular en el miometrio, de diámetro variable y bien delimitada, pero no encapsulada, con similar aspecto macroscópico; el diagnóstico diferencial entre adenomiosis y adenomioma se hace por la falta de plano de clivaje en la adenomiosis y por la presencia de los focos de menor consistencia descritos.

Histológicamente los focos endometriósicos están constituidos por tejido endometrial, tanto glándulas como estroma.

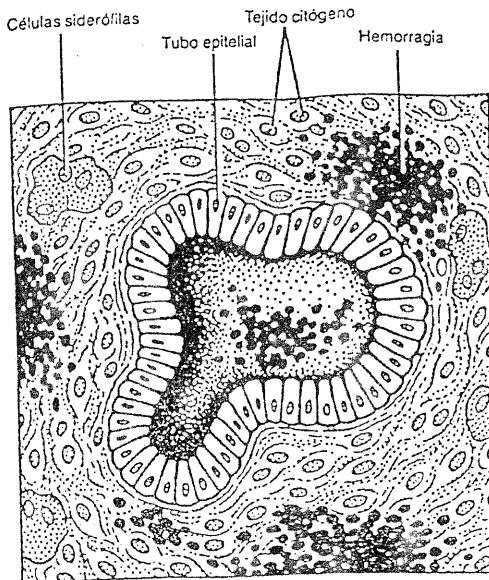


Fig. 24-2. Unidad elemental endometriósica.

En la mayoría de los casos estos focos corresponden solamente a la capa basal endometrial, por lo cual no son funcionantes, pero en ocasiones los focos pueden estar constituidos tanto por el estrato basal como el funcional, en cuyo caso se observan modifi-

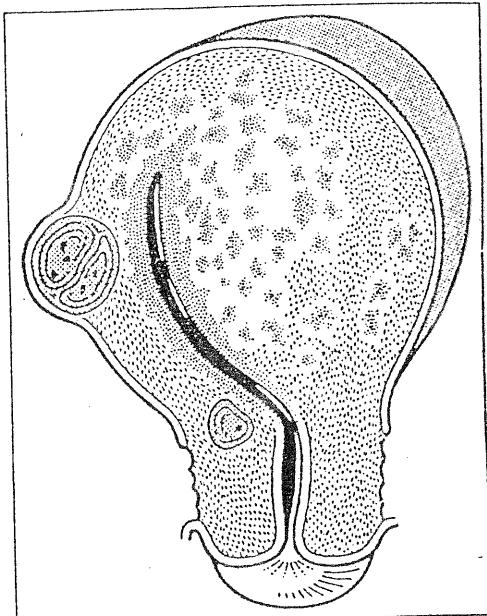


Fig. 24-3. Endometrosis uterina interna.

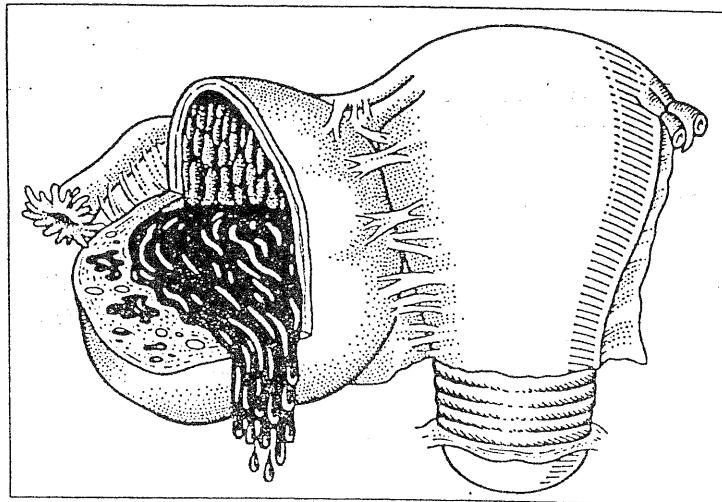


Fig. 24-4. Quiste de ovario endometriótico.

caciones progestacionales en los mismos. Los focos que forman cavidades quísticas hemorrágicas corresponden habitualmente a aquellos con endometrio funcionante, el cual sufre también una disagregación menstrual del mismo modo que la mucosa que reviste la cavidad.

Endometrosis externa

La misma consiste en la presencia de focos endometriales, en las distintas localizaciones mencionadas, sin continuidad con el endometrio ortotópico. Desde el punto de vista anatopatológico, se distingue una endometrosis superficial y una endometrosis quística.

La *endometrosis superficial* consiste en pequeños focos de tejido endometrial situados en la superficie externa del ovario o sobre la serosa peritoneal. Macroscópicamente se observan pequeños focos rojizos o herrumbrosos que histológicamente están constituidos por tejido endometrial, con depósitos hemosiderínicos. Es frecuente la presencia de adherencias peritoneales implantadas sobre los focos endometrióticos. El diagnóstico anatopatológico, fundamental para certificar la endometrosis pelviana y para sentar un planteo terapéutico, en algunos casos es muy fácil, observándose los focos endometrióticos con todas las características descriptas. En otros casos, pueden presentarse dificultades diagnósticas debido a que se trata de focos inactivos, con glándulas atróficas e involución avanzada, observándose solamente el depósito hemosiderínico.

La *endometrosis quística*, tal como su nombre lo indica, se presenta con cavidades quísticas y un revestimiento endometrial. Macroscópicamente exis-

ten adherencias y focos herrumbrosos en su superficie externa; la superficie interna es irregular y blanquecina, con zonas herrumbrosas mamelonadas correspondientes al reemplazo del revestimiento endometrial original del quiste por un tejido de granulación siderofágico, con depósitos hemosiderínicos. Es característico el contenido de estas cavidades quísticas, correspondiente a sangre transformada, constituido por un material líquido espeso, de aspecto "achocolatado", por su similitud con la crema de chocolate líquida (fig. 24-4).

Microscópicamente, los quistes presentan un revestimiento endometrial que puede tener características de endometrio proliferativo o bien presentar cambios progestacionales durante la fase secretoria. Como el revestimiento endometrial sufre los mismos cambios cíclicos que la mucosa ortotópica, también se disgrega con la menstruación, pero como la sangre no tiene vía de salida, se acumula en el interior de las cavidades y da lugar al aspecto descripto. En zonas, el revestimiento endometrial va siendo reemplazado progresivamente por un tejido de granulación con abundantes depósitos hemosiderínicos, donde existe pigmento tanto libre como dentro de macrófagos. En algunos casos la reacción granulomatosa llega a reemplazar por completo al revestimiento endometrial original del quiste; en estas circunstancias es necesario, desde el punto de vista del diagnóstico anatopatológico, efectuar numerosos cortes histológicos de distintas zonas, a fin de poder reconocer algún pequeño sector remanente de revestimiento endometrial.

La transformación maligna de un quiste endometriótico, si bien rara, puede ocurrir, por lo cual todo quiste endometriótico extirpado debe ser estudiado histológicamente para descartar esta posibilidad.

Cuando se produce una transformación maligna, la misma generalmente corresponde al componente epitelial del adenocarcinoma de células claras. Es frecuente que los carcinomas endometrioides desarrollados en quistes endometriósicos tengan focos de estructura pavimentosa. Hay raros casos de transformación del componente estromal, formando un sarcoma del estroma endometrial primitivo del ovario. Estas transformaciones malignas de los quistes endometriósicos son en la práctica poco frecuentes. Por otra parte, ocasionalmente pueden reconocerse, en carcinomas de ovario, zonas correspondientes a un quiste endometriósico preexistente y sobre el cual aparentemente se desarrolló el carcinoma.

ETIOPATOGENIA

La etiología no es conocida. Se ha atribuido a una disfunción ovárica, a un equilibrio hormonal alterado, etc., pero sin pruebas convincentes. Indudablemente el factor hormonal tiene suma importancia para su evolución, ya que es un proceso que sólo se manifiesta durante la época de actividad genital. Debe señalarse, sin embargo, que siendo los elementos embrionarios de la mujer semejantes a los del hombre, en éste no se observan tales lesiones, a pesar de que los factores hormonales también podrían producirlas.

En cuanto a la patogenia, es muy posible que sea diferente según la localización del proceso. Diversas teorías, algunas ya desechadas, se han propuesto para explicar la endometrosis, que de acuerdo con sus fundamentos pueden ser agrupadas así:

Hiperplásicas. Cullen atribuye la endometrosis uterina a la hiperplasia de la capa basal del endometrio, que se propaga por infiltración entre las fibras del miometrio.

Metaplásicas. La endometrosis sería la resultante de la metaplasia del epitelio celómico o de sus derivados (peritoneo, epitelio de revestimiento ovárico) por la influencia de traumatismos o infecciones. Sampson demostró la existencia de tejido heterotópico de origen mulleriano en las trompas de pacientes sometidas a intervenciones quirúrgicas por lesiones inflamatorias de aquéllas. Horaleck sostuvo el origen tuberculoso en los casos de endometrosis de la porción ístmica de la trompa (salpingitis ístmica nudosa), cuyas lesiones nodulares asientan en plena capa muscular. Everett consideró que la metaplasia es la responsable de la endometrosis externa; lo demuestra la existencia simultánea de epitelio endometrial y tubario en revestimientos cavitarios de procesos ováricos o pélvianos, o de epitelio tubario y tejido citógeno subyacente.

La teoría epitelioserosa de Ivanoff, sostenida por R. Meyer, pertenece a la categoría de las metaplásicas. Se basa en la comprobación de invaginaciones peritoneales, cuyos epitelios, a veces cúbicos y otras veces ciliados, llegan hasta la formación de tubos

glandulares, lo cual ha sido considerado como una prueba de la transición hacia formaciones endometriósicas. Según esta teoría, una parte o todo el epitelio de las cavidades serosas abdominales, siendo el tejido madre de los conductos mullerianos, podría originar epitelio endometrial distópico.

Disembrioplásicas. Sostienen que la endometrosis es el resultado de la transformación de restos embrionarios. Hoy tienen muy poca aceptación. La heterotopia vestigial se originaría en: a) pronefros o mesonefros (von Recklinghausen); b) proliferación adenomatosa de nódulos o restos mullerianos aberrantes (Locksatd-Kossmann); c) anomalías de diferenciación entre el epitelio uterino y tubario de los conductos de Müller (Schridde-Schoenholz).

Migratorias. a) *Metastásicas.* Por este mecanismo podrían explicarse las localizaciones excepcionales. Las partículas de endometrio serían vehiculizadas por la corriente linfática (Halban) o venosa (Sampson).

b) *Por implantación.* Consideran sus defensores que la endometrosis no es una formación autóctona, sino el resultado de la proliferación de partículas desprendidas del endometrio, las cuales fueron transportadas hasta el lugar de su desarrollo ulterior. Sampson propuso una teoría que tuvo gran aceptación. Según este autor, trozos de endometrio menstrual llegarían por medio de las trompas al peritoneo pélvano, transportadas por la acción antiperistáltica tubaria, en forma de menstruación retrógrada, y la implantación se efectuaría gracias al poder histolítico del estroma endometrial. La regurgitación de sangre menstrual a través de la trompa es un hecho innegable, aunque no frecuente, que se puede observar en mujeres laparotomizadas en periodo catamenial. Los obstáculos que dificultan el drenaje uterino, tales como la retroflexión, miomas submucosos, estenosis cervicales, etc., serían la causa más importante de la menstruación retrógrada.

Sin embargo, esta teoría tan seductora fue posible de serias objeciones; la más importante de ellas es que el endometrio en desintegración menstrual tiene una vitalidad escasa o nula, aunque trabajos experimentales han demostrado la posibilidad de su implantación.

Investigaciones posteriores de Philipp y Huber ampliaron el alcance de esta teoría al demostrar que no es indispensable la menstruación retrógrada. Aceptan el transporte y la implantación de fragmentos de mucosa en óptimas condiciones de vitalidad, como serían los que se desprenden de focos de endometrosis de la porción intersticial de la trompa, la cual se continúa siempre, según los minuciosos estudios de los citados autores, con la mucosa uterina misma, debiendo considerarse su origen como idéntico al de la endometrosis uterina. Las contracciones tubarias pueden desprender partículas de ese endometrio ectópico en cualquier momento del ciclo, dotado de plena vitalidad y capacidad para injertarse.

Resumiendo: hay que admitir diversas causas patogénicas, puesto que no es posible explicar todas las localizaciones por un mecanismo único.

Lo más probable es que la endometriosis uterina interna sea el resultado de una excesiva proliferación de la capa basal del endometrio, que en sentido endofítico penetra profundamente en la malla muscular del miometrio, al que puede sobreponerse y extenderse a la vejiga, recto, ligamentos, vagina, etc. En cambio, la endometriosis ovárica y la que se observa en todo el peritoneo pélvano y el abdomen inferior es posible que sea causada por metaplasia o por el *injerto de partículas endometriales* provenientes del endometrio ortotópico o de una endometriosis tubárica, desprendidas no sólo por mecanismos intrínsecos, sino también durante exploraciones intrauterinas, las persuflaciones tubarias y los raspados uterinos, especialmente estos últimos, ya que pueden conservar parte de su capa basal, la que es de suma importancia para la proliferación como injerto.

Las endometriosis halladas en cicatrices de laparotomías (en casos de histerectomías, pexias uterinas, etc.) o de intervenciones vulvoperineales (especialmente si se efectuó raspado previo), posiblemente sean la consecuencia de *injertos de endometrio* efectuados durante las maniobras quirúrgicas.

Las muy raras localizaciones exteriores extraperitoneales son explicables por *vehiculización embólica* de tejido endometrial.

Factores hormonales. La importancia de estos factores en la patogenia está señalada por las siguientes observaciones: a) la endometriosis es poco frecuente después de la menopausia; b) no se desarrolla antes de la menarca; c) la ablación ovárica produce su regresión; d) es rara en mujeres amenorreicas; e) mejora durante el embarazo; f) frecuentemente se asocia a otras patologías estrógeno-dependientes, como miomatosis, hiperplasias miometriales, mastalgia cíclica, etc. y g) la signosintomatología varía con el ciclo menstrual.

Si bien los implantes pueden tener receptores a estradiol, progesterona y andrógenos, sólo el 40% presenta cantidades evidenciables de receptores para estradiol y 70% para progesterona. En los casos más severos las concentraciones de receptores son menores. Esto podría explicar las respuestas variables al tratamiento endocrino. Estudios con microscopia electrónica demostraron la falta de sistemas canalulares del núcleo de las células de los focos endometrióticos, esto permite explicar la conducta autónoma o relativamente independiente a la influencia hormonal que pueden tener algunos de estos focos.

También se postuló la asociación de esta enfermedad con el cuadro de luteinización de los folículos no rotos (LUF), en el cual los bajos niveles de progesterona en el líquido peritoneal facilitarían la implantación de fragmentos de endometrio migrados a través de las trompas. En pacientes con endometro-

sis se hallaron niveles elevados de prolactina en plasma y líquido peritoneal, así como una hiperrespuesta a la administración de TRH.

En la actualidad se está investigando el papel que pueden desempeñar los cambios en los niveles locales de prostaglandinas, como posible factor de infertilidad asociada a endometriosis, dado que podrían producirse modificaciones del ritmo de la motilidad tubaria.

Factores inmunológicos. La posibilidad de que una alteración inmunológica determine la aparición de esta enfermedad y explique la esterilidad se basa en observaciones experimentales y clínicas.

La endometriosis consiste en la implantación de un tejido autólogo en localizaciones ectópicas del propio individuo, planteándose una respuesta inmunológica defectuosa del huésped. En las monas Rhesus con endometriosis inducida se halló una respuesta celular deficitaria (linfocitos T), con disminución del efecto citolítico, aun más manifiesto en casos moderados y severos.

Las concentraciones de complemento se encuentran reducidas en forma inversamente proporcional al grado de afección, lo cual puede deberse a un consumo mayor de complemento en los focos de gran volumen. Puesto que los focos de endometriosis están rodeados por infiltrados de células plasmáticas y linfocitos, con identificación de varias inmunoglobulinas (Ig G, Ig A, Ig M), se ha planteado la posibilidad de la participación de fenómenos autoinmunes.

El desequilibrio entre linfocitos B y T y la respuesta inmune alterada llevaría a la aparición de autoanticuerpos, lo cual hace probable que los diferentes grados de reacción plástica peritoneal revelen respuestas autoinmunes variadas, sugiriéndose un papel genético (inmunodeficiencia genéticamente transmisible).

Macrófagos peritoneales. El líquido peritoneal tiene un volumen de 5 ml al comienzo del ciclo y de 20 ml en la mitad de la fase lútea. La función de este líquido sería la de promover la flotación de los anexos para facilitar la captación del ovocito y la motilidad tubaria.

En la endometriosis leve, el líquido peritoneal está aumentado por un incremento de la permeabilidad, causada por irritación, mientras que en las formas severas se halla disminuido, a raíz del bloqueo que causan las masas endometrióticas.

Normalmente, en este líquido peritoneal se puede encontrar gran cantidad de macrófagos, que se originan como monocitos en la médula ósea y que por diapedesis se incorporan a este líquido. En la endometriosis el número de macrófagos está muy aumentado, presentando una mayor maduración y actividad celular, y estimulando la liberación de diferentes tipos de interleuquinas, las cuales modifican la producción de prostaglandinas y fibrinógeno, con la consiguiente proliferación fibroblástica.

De acuerdo con los datos disponibles a la fecha, la actividad aumentada de los macrófagos reduciría la fertilidad por dos mecanismos: a) fagocitosis directa sobre los espermatozoides, y b) efecto en la concentración de prostaglandinas, las cuales además pueden ser sintetizadas por los propios implantes endometriósicos.

SINTOMATOLOGIA

Para que un foco de endometrosis origine síntomas es necesario que haya alcanzado un desarrollo conveniente. Sin embargo, no todos los órganos del aparato genital femenino son igualmente sensibles; el útero es de sensibilidad reducida, de ahí que procesos patológicos destructores, como el cáncer del cuello, ocasionen escasa sintomatología dolorosa, lo mismo que ciertas intervenciones quirúrgicas sobre este órgano. La endometrosis uterina se descubre muchas veces casualmente y se la confunde con otras afecciones, mientras que las endometrosis externas provocan manifestaciones dolorosas llamativas.

El síntoma fundamental común a las diversas localizaciones es el *dolor pélvico*, de aparición cíclica, en relación directa con la menstruación. Sus características son las siguientes: 1) aparece unos días antes de la menstruación y persiste en el curso de ésta. Aumenta progresivamente y llega a su máxima intensidad el día antes o al comienzo de la regla, para luego decrecer y cesar. Se manifiesta en el abdomen inferior y la región sacra, y puede extenderse a los muslos; 2) a medida que la afección progresá, el dolor se acentúa y llega a veces a ser intolerable. En otros casos, los dolores se prolongan, persisten durante el intermenstruo y se agudizan durante las reglas; 3) la aparición del síntoma dolor es *tardía* respecto de la menarca, en contraposición con la clásica dismenorrea dolorosa, en la cual ese síntoma se manifiesta tempranamente.

Debemos tener presente que en alrededor del 20% de los casos la endometrosis es asintomática o sus síntomas son poco característicos, mientras que en otras circunstancias las manifestaciones clínicas se deben a procesos asociados, como miomas uterinos, tumores ováricos, anexitis crónicas, procesos plásticos que determinan adherencias entre los órganos pélvicos, etcétera.

Síntomas según las localizaciones. Además del dolor, como hemos visto, que es lo característico del proceso, otros síntomas se hacen presentes de acuerdo con el órgano donde se halla ubicado. La acumulación de sangre en el foco endometriósico, coincidente con la menstruación, hace que el órgano afectado sufra variaciones de volumen, que se pueden reconocer al repetirse los exámenes. En algunos casos, probablemente por la resorción de la sangre extravasada, se comprueba un ligero aumento de la temperatura, que oscila entre unas décimas y un grado,

así como un discreto aumento de la eritrosedimentación.

Conforme a la localización del proceso, se podrán presentar los siguientes síntomas:

Hipermenorrea. Se la observa de preferencia en la endometrosis uterina interna. Es producida por la perturbación que los focos endometriósicos dispersos ejercen en la contractilidad endometrial, o sea, en el mecanismo de hemostasia uterina.

Dispareunia (algopareunia). Aparece en la endometrosis ovárica, cuando la gónada se halla adherida a la hoja posterior del ligamento ancho o al Douglas. También se hace presente en los casos de endometrosis del fórnix posterior propagada al tabique rectovaginal, así como cuando se sitúa en el perineo y la vagina (figs. 24-5 y 24-6).

Tenesmo rectal, proctalgia y síntomas de oclusión intestinal. Se manifiestan cuando el proceso es estenosante y está ubicado en las paredes intestinales o en el tabique rectovaginal. El aspecto de la lesión, ya sea por su volumen o por la infiltración en forma circular, puede hacer pensar en un carcinoma escirroso.

Cistalgia, tenesmo vesical y polaquiuria. Cuando la lesión asienta en la región vesicogenital, a veces se presenta una leve hematuria.

Síntomas de irritación peritoneal. Se unen al dolor, las náuseas, los vómitos y el tenesmo rectal y vesical en las endometrosis peritoneales (fig. 24-7). Pueden simular cuadros de apendicitis.

Esterilidad. Muy frecuente, producida por obstrucción tubaria, por adherencias peritoneales y, en

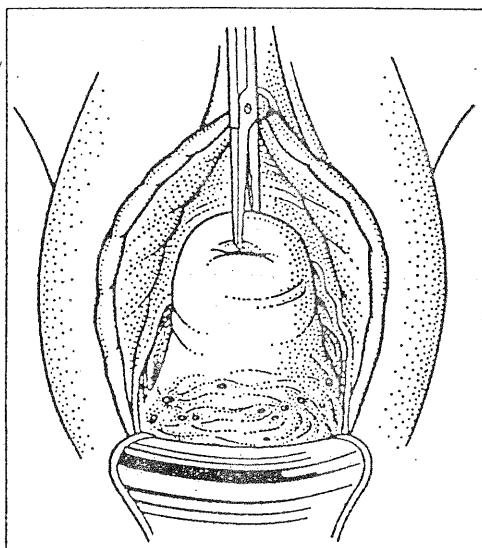


Fig. 24-5. Endometriosis del fórnix vaginal posterior.

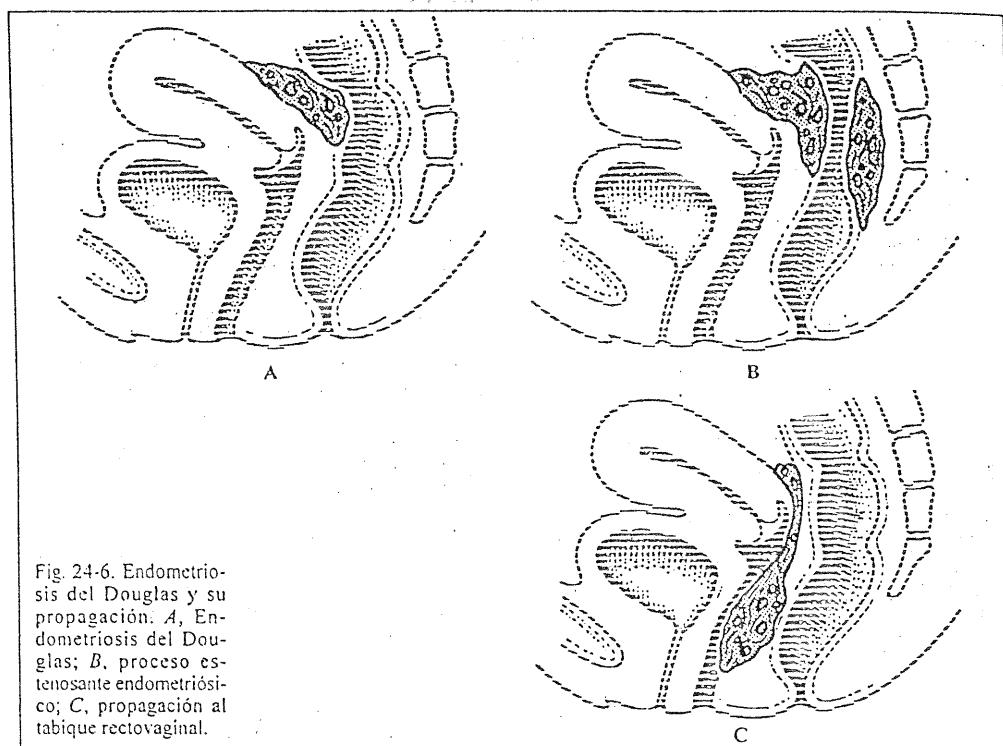


Fig. 24-6. Endometriosis del Douglas y su propagación. A, Endometriosis del Douglas; B, proceso estenosante endometriótico; C, propagación al tabique rectovaginal.

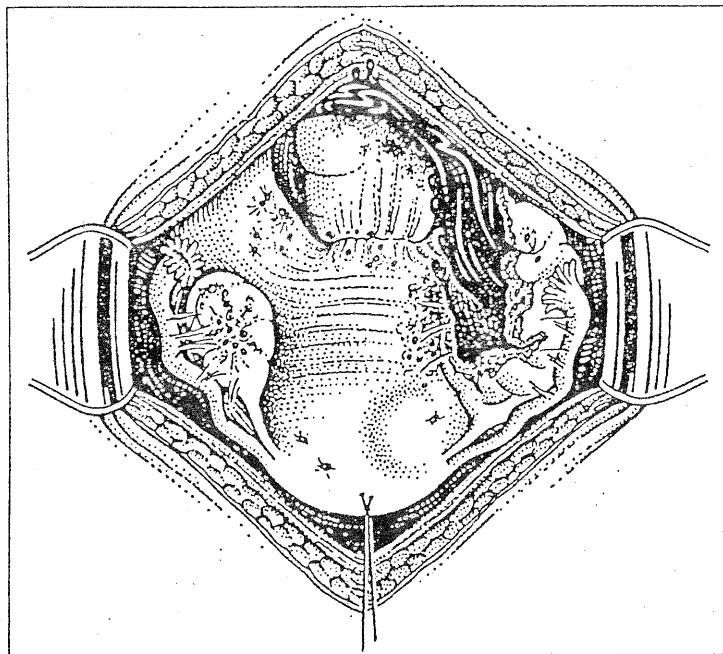


Fig. 24-7. Endometriosis peritoneal pelviana difusa (complejo de Sampson). Ruptura de un quiste de brea del ovario izquierdo.

otras circunstancias, por la coexistencia de ciclos anovulatorios. Hay que tomar en cuenta la esterilidad secundaria.

Fístulas menstruales. Muy poco comunes, pero se pueden observar en endometrosis de cicatrices laporotómicas, en las vaginoperineales o del ombligo. Los nódulos de endometrosis aumentan de volumen, cambian de coloración, se hacen dolorosos y a veces se abren dando lugar a derrames sanguíneos.

En las muy raras localizaciones pulmonares hay hemoptisis iterativas en los períodos menstruales.

EVOLUCION

La lesión endometriótica progresó por su extensión o por la dispersión de partículas que se diseminan en la cavidad peritoneal o, menos frecuentemente, por vehiculización intravascular, como ya hemos visto.

Por lo general el desarrollo es lento y se lo aprecia a lo largo del tiempo, pero a veces la acumulación de la sangre intrafocal hace que el aumento de volumen se ponga de manifiesto en el lapso de pocos meses.

La endometrosis no tiene tendencia a la curación espontánea y sí a progresar durante la época de la actividad sexual, pero retrograda después de la menopausia. Puede dar lugar a serias complicaciones, una de las más graves es la oclusión intestinal por adherencias que se establecen entre órganos vecinos.

DIAGNOSTICO

Si bien el diagnóstico de la enfermedad debe hacerse por visualización directa y estudio anatomo-patológico de las lesiones, son varios los elementos que permiten efectuar un diagnóstico presuntivo:

1) Valorando juiciosamente los datos que ofrece una *anamnesis exhaustiva*. Esta permitirá obtener una información muy valiosa con respecto a las características del dolor, como su aparición varios años después de la menarca en mujeres sin antecedentes de procesos inflamatorios genitales, su relación íntima con el ciclo menstrual y su intensidad progresiva, que puede llegar a ser insopportable. Los signos y síntomas no siempre coinciden con la magnitud de la enfermedad.

2) Efectuando *exámenes genitales* en momentos oportunos (premenstruo y posmenstruo), que en forma repetida permitirán reconocer el aumento de volumen y la sensibilidad del foco endometriótico durante las reglas y su disminución en el intermenstruo (signo de Halban). Los dolores pueden ser centrales o lateralizados en casos de endometriomas. La presencia de dolor poscoital advierte sobre un probable compromiso de los ligamentos uterosacros y del Douglas.

3) Con la ayuda de *pruebas auxiliares*, algunas basadas en la administración de productos hormonales, y la comprobación ulterior de sus efectos sobre los

síntomas. Se pretende de esta manera que la hemorragia consecutiva a la deprivación hormonal, tratándose de endometrosis, transcurra de forma indolora.

Según su localización y con el fin de afianzar el diagnóstico puede recurrirse a la radiología, la cual puede ser de utilidad en la endometrosis uterina interna ya que, mediante la histerosalpingografía, se pueden apreciar los canales glandulares heterotópicos, que se llenan con sustancia radioopaca (signo de Dionisi). Imágenes semejantes se observan en las trompas en casos de endosalpingiosis.

En los últimos años comenzó a tomar jerarquía el dosaje de un marcador biológico, el CA 125, que también se utiliza para el seguimiento de los carcinomas epiteliales del ovario. Para la endometrosis posee una sensibilidad del 93% y una especificidad del 53%, pero dado que también aumenta en la enfermedad inflamatoria pelviana, en el embarazo y durante la menstruación se necesita mayor experiencia para que pueda ser tomado en cuenta como indicador diagnóstico y pronóstico.

El *diagnóstico de certeza* sólo se logra con la visualización directa por laparoscopia o por laparotomía con posterior confirmación histopatológica, aunque se considera suficiente con ver las lesiones.

En la laparoscopia pueden encontrarse tres tipos evolutivos: a) mucosa endometriótica de reciente implantación: brillante, de aspecto gelatinoso, de color rosado, suavemente adherida a la serosa, b) implantes achocolatados, producto de las sucesivas hemorragias, y c) focos antiguos: las pequeñas cavidades cerradas, como consecuencia de sucesivas reacciones inflamatorias, terminan por atrofiar por compresión a la mucosa, quedando un tejido fibroso con hemosiderina (quemadura de pólvora).

Imágenes no tradicionalmente descriptas como bolsillos peritoneales, o vesículas claras translúcidas, o bien lesiones semejantes a cicatrices, son hallazgos frecuentes para el laparoscopista experimentado. No deben confundirse con hemangiomas, suturas previas, áreas necróticas posembarazo ectópico, residuos de carbón poscirugía con laser, reacciones por líquido de histerosalpingografía, quistes inflamatorios, etc., motivo que justifica la confirmación histológica.

Endometrosis y carcinoma

El desarrollo de un carcinoma en focos de endometrosis es raro. Ocurre de preferencia en las localizaciones uterinas y luego en la ovárica.

Endometrosis y embarazo ectópico

La nidación ovular exige un terreno adecuadamente preparado para asegurar su nutrición en las fases evolutivas iniciales. En el endometrio ortotópico lo esencial para estos fines reside en la preparación decidual del estróma citógeno; esta disposición ad-

quiere su mayor importancia cuando se quiere explicar la nidación ectópica del huevo.

Es llamativo el hecho de que la endometrosis tubaria se halle con una frecuencia semejante a la de los embarazos ectópicos ($\pm 0,5\%$) y que los focos de reacción decidual se hayan descrito en los mismos sitios donde es posible hallar los endometriósicos, lo cual sugiere una identidad de origen (endometrosis estromatosa). El hallazgo de endometrosis o de reacciones deciduales es frecuente en los casos de embarazo ectópico (40% o más).

TRATAMIENTO

Para efectuar un tratamiento correcto se deberán tomar en consideración los siguientes factores:

a) *Edad*. Siendo una dolencia que depende de la función ovárica, la edad de la paciente tiene un papel preponderante en la elección del tratamiento, lo que puede ser aconsejable en las proximidades de la menopausia no siempre lo será en mujeres jóvenes.

b) *Intensidad de los síntomas*. La tolerancia a ellos es uno de los elementos de juicio más importantes en la indicación terapéutica.

c) *Ubicación del proceso y su extensión*.

d) *El deseo de nuevos embarazos*.

e) *La coincidencia con otros procesos ginecológicos*, hecho que ocurre con gran frecuencia. Si a pesar de un tratamiento médico bien instituido, la intensidad de los síntomas o la extensión de las lesiones comprometen seriamente la salud de la paciente, se deberá adoptar una terapia radical, o sea, la supresión de la función ovárica, que se puede obtener por medios quirúrgicos (ovarectomía) o radiantes (castración actínica), esto hará desaparecer los síntomas y detendrá la evolución del proceso.

Cuando las circunstancias lo permitan, se practicará una terapia conservadora con respecto a la actividad ovárica, los procedimientos por seguir serán de carácter médico o quirúrgico.

Tratamiento médico

Cuando se aplica un tratamiento de esta índole, raramente se logra la desaparición completa de las lesiones, pero sí permite remisiones importantes. También puede ser empleado cuando se decide la intervención quirúrgica como coadyuvante, en el preoperatorio y posoperatorio.

Para lograr los efectos citados se debe recurrir a un tratamiento hormonal. El seudoenbarazo se obtiene mediante la administración de estrógeno-gestágeno. El tratamiento puede ser de breve duración (2 a 3 meses) o prolongado (6 a 12 meses); es preferible este último.

Esquema de un gestágeno por vía oral. Tomaremos como ejemplo el acetato de norestisterona (Primolut-Nor NR). Se administrará en dosis de 10 mg

diarios (5 mg cada 12 horas), comenzando el 5º día de un ciclo y continuando sin interrupción el tiempo que se crea conveniente.

Si en el curso del tratamiento aparecen metrorragias, como ocurre en el 15% de los casos, se debe aumentar la dosis hasta su normalización. Si la hemorragia fuera abundante, lo que no es común, se suspenderá la medicación, y en algún caso, mucho menos frecuente aún, se deberá efectuar un raspado uterino.

Esquema de un gestágeno por vía parenteral. Si se prefiere este procedimiento y se toma como pauta el uso del caproato de 17-alfa-progesterona (Proluton Depot NR), se aplicará una inyección intramuscular de 250 mg semanalmente, durante un mes, seguida luego de dosis de 500 mg cada 15 días.

Cuando se deseé usar la asociación estrógeno-gestágeno se utilizarán por vía oral los conocidos anovulatorios, en forma progresivamente creciente durante el primer mes hasta alcanzar la dosis de 20 mg de gestágeno, para continuar así el tiempo deseado.

Con los tratamientos hormonales que hemos indicado o similares se registra un 70% o más de respuestas favorables. No obstante, los tratamientos con anticonceptivos (acetato de norestisterona o caproato de 17-alfa hidroxiprogesterona) se utilizan poco en la actualidad por sus efectos secundarios y por el desarrollo de nuevas drogas con las que se logran mejores resultados.

En los últimos años se incorporaron al arsenal terapéutico una serie de drogas capaces de provocar un estado hormonal que se llamó *seudomenopausia*. Estas drogas incluyen el danazol, la gestrinona y los análogos agonistas de la LH-RH.

Danazol. Es un esteroide heterocíclico derivado de la etisterona, sin actividad estrogénica ni progesacional y con sólo una débil acción androgénica.

El danazol actúa inhibiendo la respuesta hipofisaria a la GnRH, por lo que disminuye la liberación de gonadotropinas hipofisarias; anulando la función ovárica y la esteroideogénesis; de este modo provoca cambios hipoestrogénicos con la consiguiente atrofia del endometrio y de los focos endometriósicos.

Se administra según el caso y la respuesta, llegando a obtenerse resultados óptimos cuando se logran niveles sostenidos de estradiol inferiores a 40 pg/ml.

Se comienza el tratamiento con la menstruación, en dosis de 200 a 800 mg diarios, que se mantiene sin interrupción durante 3 a 6 meses, pudiendo prolongarse hasta 9 meses. Suspendedo el tratamiento, la menstruación reaparece entre los 60 y 90 días.

Da lugar a una gama variable de efectos adversos como acné, grasa de la piel, cambios en la voz, hirsutismo, aumento de peso, llamaradas, alteraciones de la libido, calambres musculares, fenómenos alérgicos, vaginitis atrófica y cuadros depresivos, que si bien son reversibles al suspender el medicamento, provocan entre un 5 y un 17% de deserciones en el tratamiento.

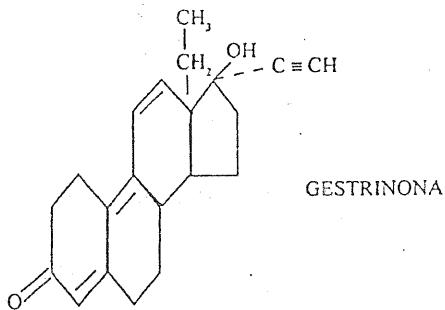
Está contraindicado en la insuficiencia hepática, renal o cardíaca, durante la lactancia y en hemorragias uterinas sin diagnóstico aclarado.

El promedio de embarazos logrados es del 46% en forma global, calculándose un éxito del 53% en pacientes con endometrosis leves, un 45% en las moderadas y sólo un 20% en las severas. La mayoría se obtiene dentro de los primeros 6 meses de finalizado el tratamiento.

El danazol se emplea frecuentemente en combinación con la cirugía, ya sea antes de ella, para reducir la extensión de la enfermedad y facilitar su resección quirúrgica, o bien con posterioridad al acto operatorio, con el fin de erradicar los focos menores de 1 a 2 cm que hayan quedado. La anulación de la producción estrogénica y el consiguiente cuadro deseudomenopausia pueden ser producidos con otras medicaciones, como la gestrinona y los análogos agonistas de la LH-RH.

Gestrinona. Es un 19-noresteroides insaturado cuyas propiedades biológicas incluyen una potente acción antiprogestágeno, así como antiestrogénica. Se lo ha utilizado experimentalmente en varias condiciones, siendo notable su efecto como contraceptivo de acción prolongada, tanto en hombres como en mujeres, por su acción antigenadotrófica.

Actúa tanto a nivel endometrial, donde antagoniza la acción de la progesterona y los estrógenos en sitios diferentes, como sobre el eje hipotálamo hi-



poftálico, bloqueando el pico de LH y limitando la liberación de gonadotrofinas. No produce efectos sobre la función adrenocortical, el metabolismo de la glucosa o de los lípidos, ni el metabolismo hepático.

Su vida media es de 28 horas, lo cual la diferencia de otras hormonas. Se administra por vía oral en do-

sis de 2,5 mg a 5 mg 2 veces por semana, o bien en cápsulas subdérmiticas que contienen 30-40 mg. Con estas dosis se logra atrofia endometrial y amenorrea en el 85 al 90% de los casos.

Los resultados terapéuticos son semejantes a los logrados con danazol, pero a diferencia de éste, los efectos colaterales son menores, en especial en lo referente a su acción androgénica.

Análogos agonistas de la LH-RH. Desde que Schally aisló e identificó la estructura de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LH-RH) en 1971, se facilitó la subsiguiente producción de varios análogos sintéticos de este decapéptido, los cuales se clasifican, según su efecto agudo sobre la liberación de gonadotrofinas, en agonistas de la LH-RH (aumentan su liberación) y antagonistas de la LH-RH (inhiben su liberación). Desde entonces varios de estos compuestos han sido estudiados y aplicados médicaamente.

Estos agonistas fueron concebidos mediante la identificación de los sitios de degradación enzimática de la LH-RH, modificando sus posiciones para aumentar la resistencia a las peptidasas y su afinidad con el receptor específico reemplazando un aminoácido en posición 6 y cambiando la glicinamida terminal por un grupo etilamida.

Estos cambios estructurales permiten aumentar la potencia del efecto de 50 a 200 veces el de la LH-RH natural, manifestándose a través de distintos mecanismos: a) desensibilización de los receptores de LH-RH a nivel hipofisario (*down regulation*), b) desensibilización de los receptores gonadales de FSH y LH, y c) inhibición directa sobre la esteroideogénesis a nivel gonadal. Esto se traduce en un efecto clínico de estimulo inicial de la liberación de gonadotrofinas, que rápidamente (pocas horas) se manifiesta en una falta de liberación de las mismas a nivel de la hipófisis, con la consiguiente caída en la producción de estrógenos por el ovario hasta niveles inferiores a de 30 pg/ml y aún menores. De esta manera se lleva a la paciente a un estado hipoestrogénico de tipo posmenopáusico, lo cual constituye el objetivo en el tratamiento de la endometrosis.

Si bien los antagonistas de la LH-RH no producen el aumento inicial en la liberación de gonadotrofinas provocado por los agonistas, las modificaciones en la molécula original de LH-RH son mucho más complejas y costosas; por este motivo hasta la fecha no se emplean en la práctica médica, aunque abarcan un campo importante en la investigación clínica.

Los análogos agonistas se utilizan en el tratamiento

Análogo	1 Pir	2 His	3 Trp	4 Ser	5 Tir	6; Glx	7 Leu	8 Arg	9 Pro	10; Gli—NH ₂
LH-RH	Pir	His	Trp	Ser	Tir		Leu	Arg	Pro	Etilamida

médico de varias patologías en las cuales resulta beneficiosa la caída de estrógenos y gonadotrofinas, como ocurre, por ejemplo, en el caso de miomas, supresión de picos de LH para fertilización asistida, cáncer de mama, etc., en competencia con otros tratamientos eficaces y a veces menos costosos.

Estos compuestos son péptidos desde el punto de vista estructural y por este motivo no se los puede dar por vía oral. Las formas de administración que se utilizan en la práctica son:

1) Intranasal: se basa en el uso de aerosoles, que deben aplicarse por lo menos tres veces al día en dosis no inferiores a los 800-900 ng/día (cada disparo del aplicador libera 150 ng).

2) Subcutánea: la hipoestrogenemia alcanzada es generalmente superior a la lograda por vía intranasal. Se administra dos veces por día en una dosis no inferior a 400 ng.

3) Intramuscular: los preparados destinados a esta forma son generalmente de depósito y presentan una larga vida media que les permite mantener un efecto hipogonadotrófico-hipoestrogénico por períodos de uno a tres meses, según el producto. Esto, si bien representa una gran comodidad posológica, puede resultar contraproducente por los efectos colaterales, que incluyen: llamaradas, vaginitis atrófica, etc.; tales efectos son más marcados con los preparados utilizados para otras vías de administración, aunque reversibles al suspender el tratamiento.

Resumiendo, podría decirse que cualquiera de los tratamientos médicos antes mencionados: danazol, gestrinona o análogos de la LH-RH producen una marcada respuesta terapéutica, dependiendo del tiempo y la dosis. La elección del método dependerá de la severidad del cuadro, de la tolerancia a los efectos colaterales y de las posibilidades económicas, dado el costo de algunos de ellos.

Otros productos. El empleo de antiprogestágenos no esteroideos, como el mifepristone (RU- 486 de Rousell), con potente acción antimitótica a nivel del endometrio ectópico y ortotópico, requiere de mayores estudios en el área del tratamiento de esta patología.

Tratamiento quirúrgico

La posibilidad del diagnóstico laparoscópico previo, permite establecer el grado de severidad del cuadro, que es de fundamental importancia en pacientes estériles.

A pesar del riesgo de recidivas, debe intentarse siempre el tratamiento quirúrgico conservador, puesto que se mantiene la función ovárica y además es posible que se desarrollem embarazos en mujeres que a veces eran estériles antes de la intervención. Cuando se trata de focos de endometriosis ubicados en la pared abdominal o en el perineo, su extirpación es fácil de realizar, lo mismo que la de algunos situados en el peritoneo o en el ovario, pero no debe olvidarse

que con frecuencia las localizaciones son múltiples, muy extendidas o asociadas a otros procesos ginecológicos, lo que hace entonces difícil o muy riesgoso la intervención quirúrgica.

Por otra parte, es necesario señalar que muchos casos de endometriosis se hallan en estado de quietud, y en estas condiciones el tratamiento quirúrgico está indicado por las secuelas que deja el proceso, casi siempre representadas por firmes adherencias.

En la *endometrosis uterina interna* se practica, por lo común, la hysterectomía total.

En la *endometrosis ovárica*, si es superficial, se extirparán sus focos o se destruirán por electrocoagulación. Esta forma causa pocos síntomas, de manera que si estos son muy intensos habrá que buscar otras fuentes de dolor (procesos asociados). Si la endometriosis es profunda (quistes achocollados, de brea), se practicará la resección parcial o total del ovario comprometido. Cuando el proceso es bilateral, se conservará en su totalidad o parcialmente el ovario menos lesionado, este procedimiento proporciona un buen porcentaje de curaciones clínicas y ulteriores embarazos.

Si la heterotopía asienta en la *trompa*, en su porción ampollar, y es lo suficientemente extensa como para obstruirla y dar lugar a un hematosálpinx, se practicará la salpingectomía, cuando se halla en la porción ístmica (una de las localizaciones más dolorosas), también se llevará a cabo la ablación tubaria, pudiendo efectuarse la resección parcial y la reimplantación de la trompa.

La *endometrosis fornical posterior*, cuando la penetración es externa, exige una operación muy amplia; de ahí la conveniencia de un tratamiento hormonal previo para facilitar las maniobras necesarias. Según la gravedad del caso o la edad de la paciente deberá tomarse en consideración la conveniencia de la castración quirúrgica o actínica. Igual temperamento se ha de adoptar en el caso de estar comprometida en gran extensión la pared intestinal. En cambio, si la lesión es estenosante, se requerirá la resección intestinal o la colostomía.

La cirugía translaparoscópica permite realizar una biopsia para confirmar el diagnóstico, coagular focos de endometriosis, liberar adherencias y, en casos seleccionados, extirpar quistes endometriósicos de ovario.

Debe tenerse en cuenta que, ante el fracaso de la estrategia terapéutica (médica y/o quirúrgica), en las pacientes que desean descendencia pueden utilizarse técnicas de fertilización asistida.

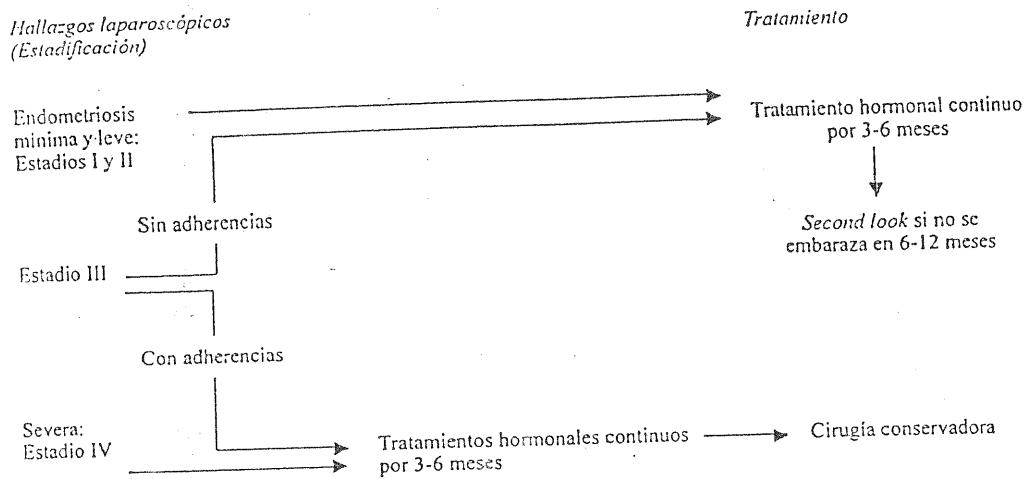
Tratamiento radiante

Para su empleo es indispensable un diagnóstico correcto. Su objeto es el de obtener la castración definitiva por medio de terapia radiante. Ejerce su efecto en forma indirecta, o sea, suprimiendo la función

ovárica, responsable del desarrollo endometriósico. Es un procedimiento poco usado; se recurre a él preferentemente en la premenopausia, cuando las lesiones son muy extensas y el riesgo quirúrgico es grande; en ca-

sos de recidivas después de las operaciones conservadoras o de un tratamiento hormonal efectuado correctamente, así como también cuando el estado general es deficiente.

Esquema de tratamiento según el estadio de la enfermedad



Anomalías del desarrollo. Trastornos de la diferenciación sexual

25

El aparato genital de la mujer puede ser asiento de numerosos defectos derivados de un desarrollo embrionario anormal. Por lo tanto, es necesario recordar ese proceso evolutivo para poder comprender su producción, así como su asociación con malformaciones de otros aparatos, particularmente el urinario (véase capítulo 2).

Las anomalías congénitas son de muy diversa significación clínica, por lo cual las agrupamos en dos categorías: unas forman parte de síndromes complejos de etiología oscura, *derivadas de aberraciones cromosómicas*, que constituyen *estados intersexuales* cuya descripción haremos más adelante; otras se observan en mujeres que *no presentan alteraciones cromosómicas reconocibles* con los métodos actuales de investigación, ni lesiones ováricas importantes, salvo alguna excepción.

MALFORMACIONES GENITALES

Las describiremos siguiendo un criterio anatómico, por ser de más fácil interpretación y suficiente para la práctica corriente.

Anomalías ováricas

Fuera de los casos de intersexualidad, las malformaciones ováricas son muy raras.

La *agenesia ovárica bilateral* es prácticamente incompatible con la vida.

La *agenesia de un ovario* se suele observar asociada a otras malformaciones genitales o como consecuencia de la torsión aguda del anexo en la época fetal, caso en el que falta también la trompa del mismo lado, pudiéndose hallar un resto de ella en el cuerno uterino correspondiente.

Es dudosa la existencia de *ovarios supernumerarios*. Muchos autores la niegan (su presencia se corroboraría por el hallazgo de un tercer ligamento utero-ovárico). No deben confundirse con los "ovarios accesorios" por bipartición o tripartición de una gónada.

Anomalías tubarias

La ausencia *unilateral* de la trompa se acompaña de otras *malformaciones* (útero unicornio; con cierta

frecuencia está ausente el riñón y el uréter del mismo lado). Puede ser también consecuencia de una lesión traumática durante la vida fetal y se asocia, como ya hemos mencionado, con la ausencia del ovario homolateral.

La trompa *rudimentaria*, con atresia total o parcial, es de extraordinaria rareza; en estos casos el útero también presenta un desarrollo rudimentario.

En las trompas pueden observarse *ampollas y bellones tubarios accesorios* (paratubas), que en forma de pequeños apéndices sólidos o huecos se hallan implantados en la región ampollar. Si son huecos y su base de implantación se abre en la luz tubaria, constituyen divertículos que pueden ser causa de embarazo ectópico.

Anomalías uterinas y vaginales

Las malformaciones del útero y la vagina son las más frecuentes y de *mayor significación clínica*, especialmente las primeras.

Para explicar su patogenia debemos recordar que en los cordones de Müller se distinguen tres porciones: a) una parte craneal, descendente, que corre por fuera del conducto de Wolff; b) una sección media horizontal, que se dirige hacia la línea media; c) la porción terminal, descendente, intimamente unida a la del lado opuesto. El cuerpo del útero deriva de la porción trasversal del tubo mülleriano, el istmo y el cuello proceden de la parte craneal de los conductos fusionados (cordón genital de Thiersch), y la vagina proviene del segmento caudal de este cordón. La cavidad uterina única, normal, se establece por la resorción del tabique formado por la conjunción de los dos conductos de Müller, proceso que se inicia por la parte inferior y se completa alrededor del quinto mes de vida fetal.

La falta unilateral o bilateral de los citados conductos, la detención de su desarrollo y la deficiente aproximación o fusión determinan los distintos tipos de malformaciones uterovaginales.

La variada gama de formas anómalas se explica en su gran mayoría por no haberse cumplido correctamente las etapas de la evolución ontogénica. Los mecanismos que intervienen en su producción pueden ser ordenados de la siguiente manera:

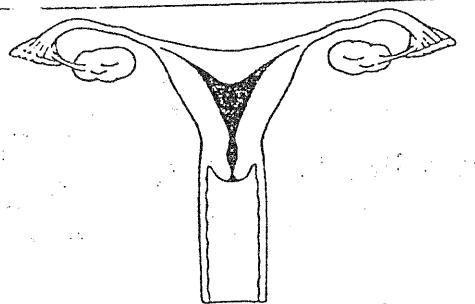


Fig. 25-1. Utero arcuato.

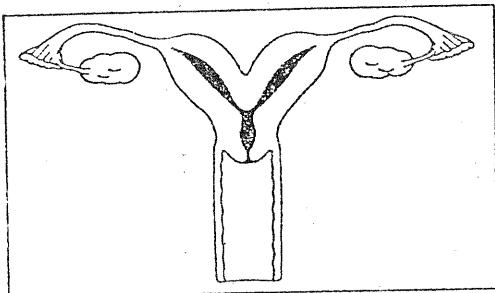


Fig. 25-2. Utero bicorné unicervical.

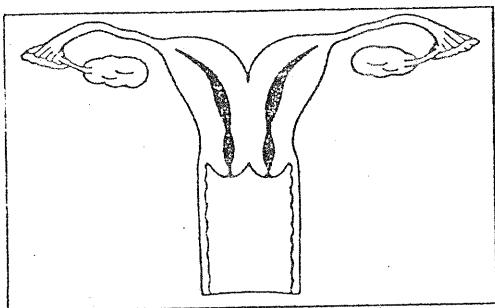


Fig. 25-3. Utero bicorné bicervical.

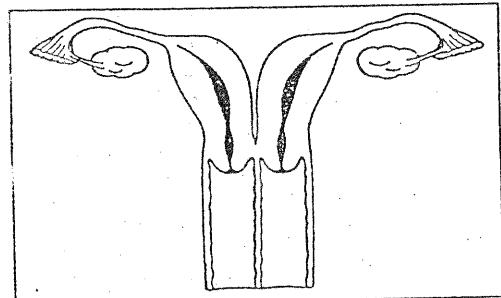


Fig. 25-4. Utero seudodidelfo.

a) *Por aproximación defectuosa de los conductos de Müller.* Cuando las porciones verticales caudales de los tubos müllerianos se ponen en contacto en toda su longitud se formará una cavidad uterina única, triangular, normal. Si la aproximación es imperfecta, se producirá una malformación que será poco acentuada en caso de que el acercamiento sea casi completo, como acontece en el útero *arcuato* (fig. 25-1), pero a medida que el grado de aproximación es menor se originará el útero *cordiforme* y luego el *bicorné unicervical* (fig. 25-2), caso en el que los conductos se unen en su parte inferior, al tiempo que permanecen separadas las porciones superiores. Una separación mayor dará lugar al útero *bicorné bicervical* (fig. 25-3), en que puede existir un tabique vaginal longitudinal (seudodidelfo, fig. 25-4); finalmente, la anomalía más llamativa, el *útero didelfo* (fig. 25-5), en el cual ambos cuellos y vaginas están ampliamente separados entre sí por la interposición de un tejido: el llamado ligamento vesicorrectal. En los úteros dobles no siempre las cavidades son iguales y la menor de ellas es a veces rudimentaria.

b) *Por falla de la resorción de los tabiques.* A partir del endodermo del seno urogenital se originan dos evaginaciones que, al fusionarse, forman una placa maciza, la *lámina vaginal*, que lo separa del conducto uterovaginal (éste parece no intervenir en la formación de la vagina). La cavidad uterina única se produce al desaparecer el tabique formado por el adosamiento en la línea media de los conductos müllerianos. La lámina vaginal, que se ha espesado considerablemente, se canaliza al principio en su parte caudal y luego en sentido craneal.

Cuando la resorción del tabique uterino no se efectúa convenientemente, el resultado será un útero de aspecto exterior normal, pero en el que la cavidad se halla dividida en mayor o menor extensión por un *septum* medio. Esto da lugar a los úteros tabicados: el útero *tabicado doble* (fig. 25-6) o *bilocular* en su grado más acentuado, y el *subtabicado* en la forma más atenuada (fig. 25-7).

En caso de que la canalización de la lámina vaginal no sea perfecta, se producirán los tabiques vaginales longitudinales o transversales (atresia).

Los tabiques vaginales longitudinales, totales, producen la *duplicación vaginal*; el calibre de ambas vaginas casi siempre es desigual, y una de ellas puede ser atrésica. En ocasiones el extremo inferior del tabique se adosa a una de las paredes del órgano formando cavidades ciegas (fig. 25-8).

c) La malformación es el resultado de un *proceso combinado de aproximación y resorción defectuosa* (a-b), en esta circunstancia, la consecuencia es el útero *cordiforme tabicado* (fig. 25-9).

d) La *falta de desarrollo, total o parcial, de uno de los dos conductos müllerianos* es motivo de anomalías variadas.

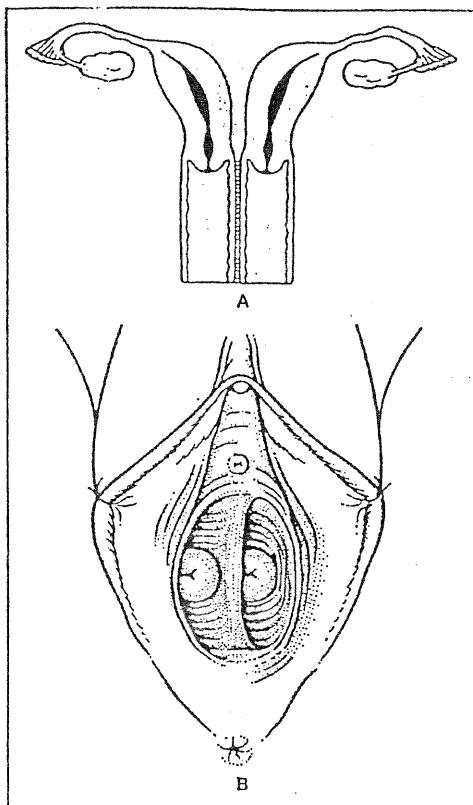


Fig. 25-5. A, Utero didelfo; B, Tabique vaginal (útero didelfo).

La ausencia de los dos conductos de Müller sólo es posible en la agenesia de los pliegues urogenitales, caso en el cual la malformación es incompatible con la vida, puesto que el aparato urinario tampoco se habrá desarrollado.

Si uno de los conductos de Müller no se ha formado, su consecuencia es el *útero unicornio* (fig. 25-10), provisto de una sola trompa.

Cuando el desarrollo de un conducto se halla impedido parcialmente, su resultado es el *útero unicornio con cuerno accesorio rudimentario* sólido o parcialmente excavado (fig. 25-11). La desigual capacidad de desarrollo muscular de las dos mitades uterinas origina el *útero asimétrico* (fig. 25-12); en estas condiciones la parte mejor constituida se coloca invariablemente en una posición anterior con respecto a la otra, lo cual determina una rotación uterina sobre su eje longitudinal. Además de la asimetría mencionada, estos úteros presentan desviaciones laterales o una acentuada anteroflexión o retroflexión.

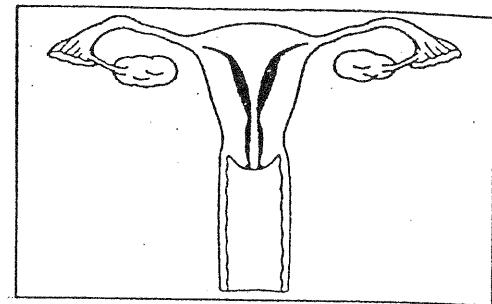


Fig. 25-6. Utero tabicado.

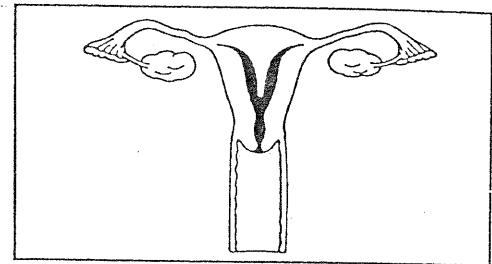


Fig. 25-7. Utero subtabicado.

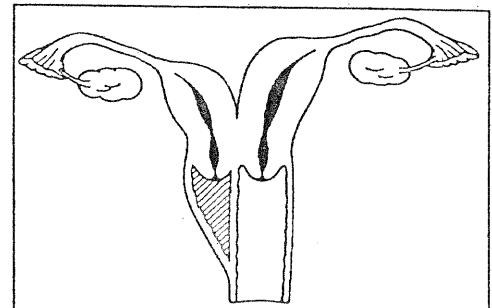


Fig. 25-8. Cavidad ciega por fusión del tabique vaginal con una de las paredes laterales de la vagina.

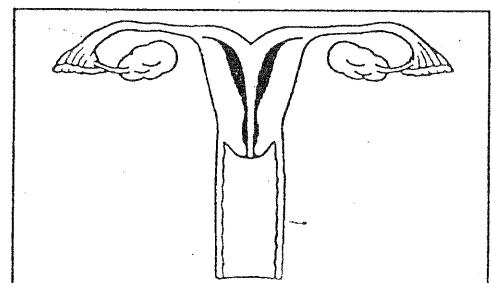


Fig. 25-9. Utero cordiforme tabicado.

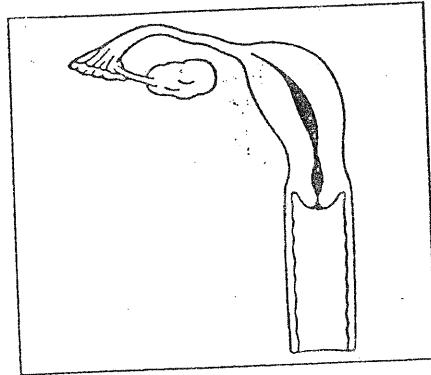


Fig. 25-10. Utero unicorn.

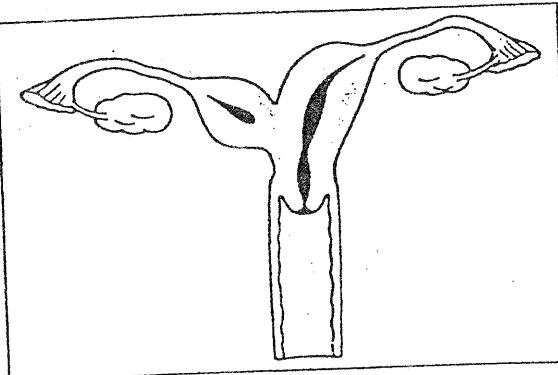


Fig. 25-11. Cuerno uterino accesorio parcialmente excavado.

Si el defecto es bilateral, se formarán solamente dos cuernos uterinos rudimentarios, casi siempre sólidos (fig. 25-13); hay ausencia de útero y de vagina (que, con la amenorrea consiguiente, constituye el *síndrome de Rokitansky-Küstner*).

Otras alteraciones responden a lineamientos menos previsibles, como ocurre con la *atresia cervical*, en que un delgado cordón une al cuerpo uterino con la vagina.

Las anomalías uterinas y vaginales mencionadas son las más frecuentes, pero no la totalidad de los defectos conocidos, que pueden presentar muy grandes variaciones y combinaciones.

Anomalías de los órganos genitales externos

Responden a trastornos de la organogénesis cloacal, preferentemente del seno urogenital. La mayoría de las malformaciones de este sector son complejas y forman parte de estados intersexuales, en particular el seudohermafroditismo, que describiremos más adelante.

Entre las anomalías simples son de mencionar la *atresia vulvar*, casi siempre provocada por la coales-

cencia de los labios menores. En muchos casos no se trata de un defecto congénito, sino del resultado de procesos inflamatorios en la infancia. Su aspecto puede llevar a dudas en cuanto al sexo (seudohermafroditismo).

La desembocadura de la vagina en la vulva se halla ocluida por el himen, que se horada recién en el período prenatal; cuando este proceso no ocurre, se produce el *himen imperforado*.

Con las malformaciones vulvares se encuentran involucradas, en algunas ocasiones, otras dependientes de la parte terminal del intestino. Si la membrana que cierra la abertura anal no se perfora, se produce la *atresia anal*, que se reconoce por la existencia de la fosita anal, pero cuando la atresia se extiende a la parte terminal del recto (*atresia rectal*) es posible que su desembocadura se efectúe en la vagina, lo cual da lugar a la *fistula rectovaginal congénita*.

Patología sobreagregada

A las malformaciones citadas se pueden sumar otros procesos patológicos que deben ser tenidos en consideración, pues algunos de ellos, en caso de gravidez agregarán mayores inconvenientes a los que de por sí puede ocasionar la anomalía.

Hemos visto que el aparato urinario tiene un origen común con el genital, por lo tanto, no debe extrañar la *simultaniedad de malformaciones* de ambos sistemas. Collins halla anomalías genitales en el 89% de un total de 231 mujeres con *ausencia renal unilateral*. Este último defecto se asocia frecuentemente con útero unicorn, y es de destacar que casi siempre la falla ocurre en el lado izquierdo. Se han descrito además ectopias renales, riñones en hendidura y otras lesiones de menor importancia.

A las malformaciones genitales pueden agregarse otras de carácter *osteoarticular*: luxación congénita de cadera, escoliosis lumbar, espina bifida, desarrollo parcial del sacro, asimetría pélviana, etcétera.

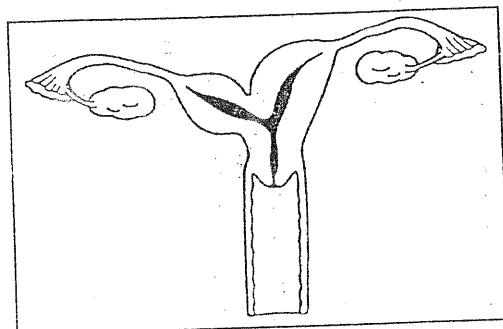


Fig. 25-12. Utero asimétrico.

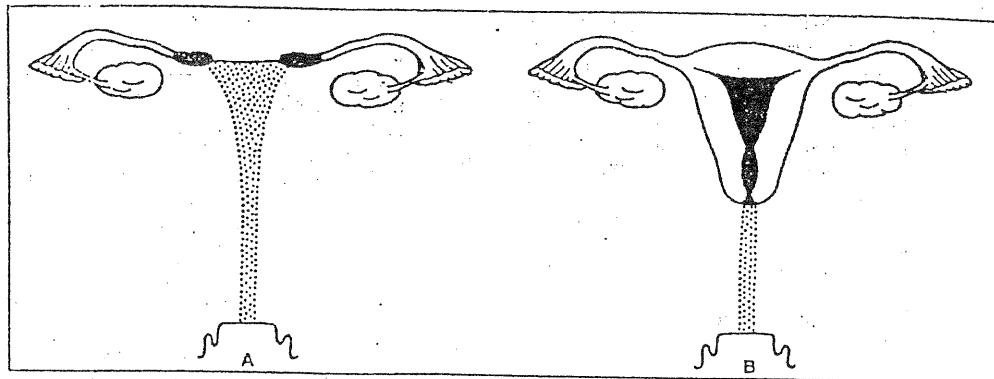


Fig. 25-13. A, Ausencia de útero y vagina; cuernos uterinos rudimentarios sólidos; B, ausencia de vagina.

También se han registrado relaciones con anomalías ubicadas en *lugares alejados*: labio leporino y fisura de paladar, ausencia de molares.

En numerosas oportunidades se ha comprobado la presencia de *miomas* en matrices malformadas y su coexistencia con *neoplasias malignas* del cuello y cuerpo (en cierta oportunidad el carcinoma asentaba en los cuellos de un útero didelfo, y en otra se observaron carcinomas *in situ* en ambos cuellos, etc.).

La presencia de tabiques, tanto vaginales como uterinos, que terminan fusionados con las paredes vecinas dan lugar a la formación de *cavidades ciegas* (fig. 25-14), que por la acumulación de sangre menstrual provocan síntomas llamativos conducentes al reconocimiento de la anomalía hasta ese momento ignorada. Con relativa frecuencia se han descrito hematocolpos, hematómetras y hematosálpinx (fig. 25-15). La *ginatresia* es por lo general parcial y ocasionalmente un proceso unilateral, ya sea porque una de las vaginas esté obliterada o porque uno de los cuernos uterinos no puede derramar la sangre menstrual en la vagina por carencia de conducto cervical, o porque se trata de un cuerno uterino accesorio con pedículo sólido. Estas colecciones pueden trasformarse en procesos purulentos por infección secundaria.

Como veremos luego, la anomalía uterina no impide la gestación. Como consecuencia de ella es factible la inversión uterina posparto o el prolapsus genital.

SINTOMATOLOGIA

Debemos considerar, por un lado, los síntomas en la mujer *no grávida* y, por otro, las complicaciones que la malformación provoca *durante el embarazo y el parto*, que a su vez conducen a un detenido estudio y por él a su diagnóstico.

En la mujer no grávida, la sintomatología puede ser nula o tan escasa que la paciente no le preste atención; en otros casos es imprecisa y superponible a la ocasionada por diversas ginecopatías.

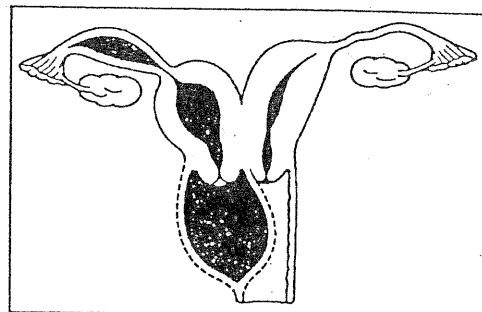


Fig. 25-14. Hematocolpos. Hematómetra y hematosálpinx unilateral por ginatresia parcial.

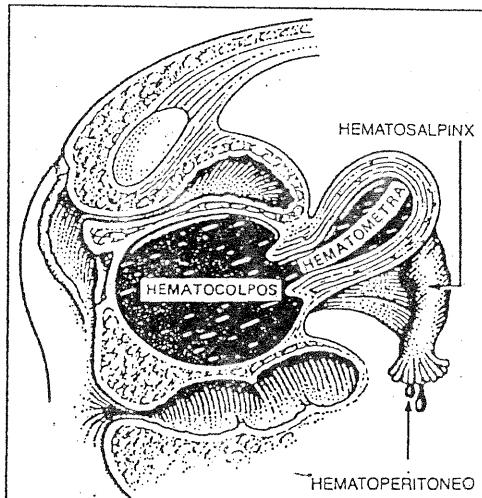


Fig. 25-15. Hímen imperforado. Hematocolpos, hematometra y hematosálpinx.

En los casos poco frecuentes de ausencia congénita de la vagina, la paciente consulta por *amenorrea* o por la *imposibilidad de efectuar el coito*. Por otra parte, excepto la anomalía, son mujeres somáticamente normales y la libido suele ser también normal.

La *dismenorrea dolorosa* es posiblemente el síntoma más frecuente en las pacientes con anomalías genitales. El dolor se manifiesta en algunas de ellas localizado o intensificado en un lado de la pelvis, quizá por la acumulación de sangre en un cuerno uterino con drenaje deficiente o determinado por una ginatresia.

Las *menstruaciones prolongadas o muy abundantes* dominan la escena en no pocos casos, tal vez por la mayor superficie endometrial de ciertos úteros anómalos y la posible perturbación del mecanismo de la hemostasia menstrual.

La *dispareunia* sólo es posible atribuirla a la anomalía cuando se trata de un tabique vaginal, aunque este *septum* en algunas ocasiones pasa inadvertido para las pacientes y los médicos que las atienden en sus partos. El tabique puede tener un grosor variable; si está en la linea media, ambas hemivaginas son igualmente perineables y por lo tanto el coito se puede de practicar sin inconvenientes cuando el diámetro es adecuado. A veces está tan lateralizado que transforma a una de ellas en una ranura, mientras que la otra hemivagina puede no tener la suficiente elasticidad.

La falla de la canalización de un segmento del conducto genital determina su oclusión, que puede ocurrir a distintos niveles. La más común es la *atresia himeneal*, luego la *vaginal* y finalmente la *cervical*. La sintomatología se inicia al comenzar la adolescencia y se manifiesta periódicamente (coincidiendo con el ritmo catámenial), como consecuencia de la retención de sangre menstrual que no puede exteriorizarse (criptomenorrea). Así aparecen al comienzo dolores *abdominopelvianos* de tipo cólico por las contracciones uterinas; luego son continuos, causados por la distensión uterina y de las trompas y a veces por irritación peritoneal. La repetición de las menstruaciones hace que la sangre acumulada en la vagina (hematocolpos), en el útero (hematómetra), en las trompas (hematosálpinx) y en el Douglas (hematocele), produzca un *tumor abdominopelviano* reconocible por el tacto rectal y la palpación del hipogastrio. Cuando el himen está imperforado, el examen de los genitales externos lo muestra distendido, prominente, de color violáceo o negruzco. Si no se interviene a tiempo, es posible la ruptura espontánea o consecutiva a un traumatismo y a veces la amenorrea determinada por la compresión de la hematómetra sobre el endometrio.

Durante la *gravidez*, la sintomatología se debe a perturbaciones en el curso del embarazo o a complicaciones ocasionadas por la malformación. Las traemos al estudiar la evolución gravidopuerperal en tales circunstancias.

DIAGNOSTICO

Las malformaciones *vaginales*, raras fuera de la intersexualidad, se reconocen al simple examen ginecológico; por ejemplo, el himen imperforado.

En caso de *ausencia de vagina* siempre existe una pequeña cavidad retrohimenal cuya longitud se comprueba con el histerómetro o con una bujía delgada de Hegar; por el tacto rectal se puede percibir el trayecto uretral y la inexistencia del útero, hecho que se corrobora en caso de difícil palpación mediante la *neumopelvigráfia*, la *ecografía* o la *laparoscopia*. La presencia de un tabique vaginal o de restos de éste simplifica el diagnóstico, lo mismo que el reconocimiento de dos orificios cervicales, siempre que en el cuello no asiente alguna lesión que los enmascare.

En las formas menos manifiestas las *complicaciones gravídicas* son casi siempre las que llaman la atención del médico y lo ponen sobre la pista; el diagnóstico dependerá de su sagacidad y experiencia, puesto que, en términos generales, la malformación (en estos casos uterina) no se acompaña de alteraciones de los genitales externos ni del soma.

Numerosas malformaciones uterinas pasan inadvertidas porque no se piensa en ellas; cuando la sintomatología permite suponerlas, es *indispensable recurrir al estudio radiográfico*, puesto que el examen manual en los casos propicios sólo permitirá palpar un útero ensanchado con una muesca media, que más de una vez inducirá a error al ser confundido con un mioma. En cambio, durante el embarazo suele ser más fácil porque el útero se agranda más de un lado que del otro y el desarrollo se vuelve excéntrico.

El examen con histerómetro sólo permite sospechar con fundamento la anomalía.

Las distintas malformaciones uterinas son perfectamente reconocibles por la *histerosalpingografía*, a la cual se puede asociar la *neumopelvigráfia*, pero debemos reconocer que en algunas circunstancias, particularmente la existencia de miomas, el error de diagnóstico también es posible.

El estudio radiológico *debe hacerse extensivo al aparato urinario*, por la frecuente asociación de anomalías, explicables si recordamos su origen embrionario común.

En ocasiones, el estudio de la cromatina sexual será de utilidad cuando se piensa que el caso sea un posible intersexo.

Influencia de las anomalías uterinas sobre la concepción y el estado gravidopuerperal

Esterilidad. Algunos autores creen que la malformación uterina afecta el proceso de la reproducción; otros sostienen que la fertilidad no está comprometida. En principio, el simple hecho de presentar el útero una malformación *no justifica la esterilidad*.

dad, puesto que la anomalía no es gonadal y la vía canalicular y el endometrio no sufren perturbaciones. Muchas de estas pacientes son prolíficas y han ocurrido embarazos en un cuerno accesorio con pedículo sólido, circunstancia que exige una particular capacidad reproductiva.

La controversia posiblemente subsistirá hasta que no se haga un estudio exhaustivo buscando las causas reales que expliquen la esterilidad en los casos que presentan una malformación uterina.

Infertilidad. La acción nociva de las malformaciones uterinas sobre la evolución de la gravidez se evidencia por el elevado número de interrupciones de la gestación en sus primeros meses. Su incidencia es variable y depende en gran parte del tipo de anomalía. Las estadísticas aportadas por numerosos autores demuestran que el *aborted* se produce en el 20-50% de los casos, y que los úteros tabicados y luego los bicornes son los de mayor influencia abortiva.

La causa de los abortos en estos casos no es bien conocida. Con frecuencia ocurren sin síntomas previos y pueden provocar hemorragias serias por desprendimiento incompleto de la placenta, la cual es en ocasiones más delgada y de forma irregular. Es probable que en determinadas anomalías la circulación e inervación uterinas difieran de las normales, así como la contextura del miometrio, lo cual justificaría en gran parte el aborto.

Complicaciones durante el embarazo. Aparte del *aborted*, los accidentes que pueden ocurrir durante el embarazo son de distinta naturaleza. La frecuencia de *hemorragia* es mayor; a veces proviene de la cavidad no ocupada de un útero bícorne o didelfo, y a menudo continúa durante todo el embarazo provocando situaciones equívocas.

El cuerno uterino no gestante aumenta dos a tres veces de volumen por influencia hormonal, lo cual da lugar a *confusiones con un mioma, un tumor ovárico, etc.*; también se ha observado su *rotación y posterior enclavamiento en la excavación sacra*, causando, como es obvio, distocia por tumor previo y en alguna ocasión la *rotación axial del útero*.

Las causas que provocan tan a menudo el aborto conducen en otros casos al *parto prematuro*. Es probable que haya una inadecuada respuesta a la estimulación hormonal gravídica, que traería como consecuencia que el crecimiento ovular supere a la capacidad de adaptación del útero, lo que conduciría al aborto o parto prematuro. Esta capacidad de adaptación en algunas pacientes *aumenta en forma progresiva* por la repetición de los embarazos que se interrumpen cada vez en etapas más avanzadas de su desarrollo, hasta que llega un momento a partir del cual se logran partos de término.

Según el tipo de malformación, la irregularidad de la cavidad uterina da lugar a *presentaciones vicio-*

sas: trasversas, podálicas, o acentuada oblicuidad de la situación fetal.

Una eventualidad digna de considerarse es la incidencia de *embarazos gemelares*, casi siempre en úteros bicornes, pero más aún cuando en tales casos los partos se producen con dos o tres semanas de diferencia; en otras circunstancias este lapso es más prolongado todavía y por lo tanto es razonable pensar en superfetaciones.

Si un embarazo se desarrolla en un cuerno rudimentario accesorio, en el 90% de los casos la gravedad termina alrededor del 4º mes por ruptura de ese receptáculo y causa la muerte de la madre y del hijo; en el 10% restante la gestación prosigue su curso ocasionando considerables trastornos y finaliza con la muerte fetal (Muslow). Como en los embarazos extrauterinos, el feto puede quedar retenido y sufrir las clásicas transformaciones. Desde el punto de vista clínico, el diagnóstico diferencial con el embarazo ectópico resulta muy difícil; se ha descrito un signo radiológico (Infantozzi y col.) que permite su reconocimiento: si el huevo anida en un cuerno rudimentario, se lo ve rodeado por una envoltura de paredes gruesas, mientras que si es extrauterino tal envoltura es de paredes finas.

Complicaciones durante el parto. La dinámica de ambos cuernos uterinos durante el parto (*gestaciones gemelares en úteros bicornes o didelfos*) parece ser distinta; según lo comprobado en tales circunstancias, las contracciones en los hemiúteros son independientes y los cuellos se dilatan en forma dispar.

Las dificultades del parto son provocadas a menudo por las *presentaciones fetales viciosas* ya mencionadas, que según diversas estadísticas oscilan entre el 40 y 75% de los casos, lo que trae aparejado gran número de intervenciones obstétricas. La operación cesárea es motivada por la debilidad muscular de la matriz, distocias, placenta previa, accidentes provocados por el cuerno uterino vacío, etcétera.

Después del parto y en estrecha relación con la dinámica uterina ocurren algunas complicaciones; a veces la placenta se desprende parcialmente produciendo hemorragias, por lo general intensas, que obligan al *alumbramiento manual* para solucionar el problema. La retención placentaria puede ser provocada por la irregularidad de las paredes uterinas, su inserción en un tabique y la pobreza de las contracciones del miometrio. En el posalumbramiento también son de temer las *hemorragias profusas*, como consecuencia de la deficiente contracción uterina.

El parto en las anomalías vaginales. Los tabiques cervical y vaginal presentan un obstáculo de relativa importancia al trabajo de parto; hay casos en que pasan inadvertidos, pero la mayoría de las veces son motivo de distocia o de hemorragias, a veces muy serias.

La mortalidad fetal es más elevada que de ordinario, por el mayor número de presentaciones viciosas y de distocias, así como por la frecuencia del parto

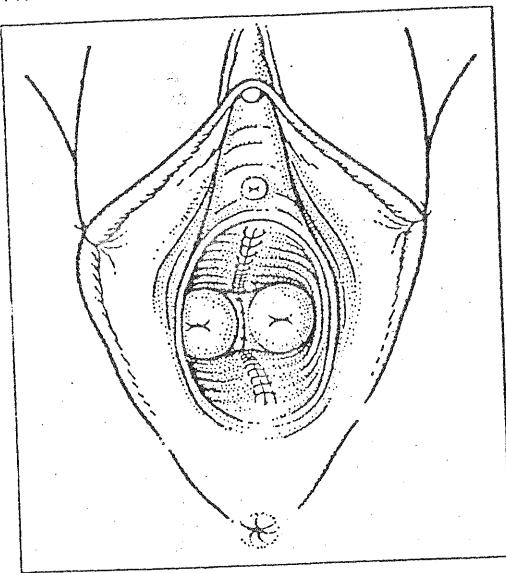


Fig. 25-16. Resección del septum vaginal.

premature; además se considera que es mayor la incidencia de anomalías en los recién nacidos.

TRATAMIENTO

Las anomalías del aparato genital serán tratadas cuando crean dificultades a la paciente en su vida ordinaria o durante la gestación y el parto.

Las malformaciones vulvares, excepto las vinculadas a la intersexualidad, son por lo general lesiones de poca importancia, que casi siempre consisten en la coalescencia de los labios menores; su liberación se efectúa por medio de una sonda rígida o con bisturí sobre sonda acanalada.

La imperforación del himen se soluciona practicando una incisión crucial o losángica y la sutura de los labios de la herida. Es conveniente recordar que la premura en obtener la evacuación del contenido puede ocasionar serias complicaciones; debe dejarse fluir en forma espontánea la sangre, de aspecto alquitranado, u otras secreciones retenidas, y desechar la tentación de presionar sobre el abdomen para acelerar su salida. Un tubo de goma introducido en parte en la vagina facilitará su avenamiento e impedirá el cierre de la brecha efectuada.

Cuando la anomalía genital interesa la vagina y ésta se presenta tabicada por falta de resorción del *septum*, el tratamiento consistirá en la simple *resección* del tabique (fig. 25-16).

Si el tabique es trasversal y está lejos del introito, es conveniente la punción exploradora para localizar el polo inferior de la colección hemática y evitar

así la lesión de órganos vecinos al efectuar la resección del obstáculo.

La *ausencia congénita de vagina* casi siempre se acompaña de ausencia de útero (síndrome de Rokitansky-Kustner). La solución dependerá de las circunstancias. Es necesario crear una vagina artificial cuando existe un útero capaz de funcionar a fin de permitir la salida de la sangre menstrual: En los casos en que no existe útero, la formación de una neovagina es de imperiosa necesidad cuando la paciente va a iniciar la vida sexual y más aún cuando el defecto se ha advertido después del matrimonio. Está justificado asimismo el tratamiento cuando la enferma tiene conocimiento de su estado y le ocasiona grave sufrimiento moral.

El tratamiento de la agenesia vaginal puede ser *cruento (quirúrgico)* o *incruento*.

Procedimientos quirúrgicos

Todos los métodos quirúrgicos tienen de común la creación en el tabique uretrovesicorrectal de una cavidad que permite mantener relaciones sexuales; se diferencian en la manera de revestir esa cavidad. Para obtener el espacio vaginal se practica una incisión amplia trasversal en la zona de la depresión retrohiatal y mediante una cuidadosa disección se llega hasta el peritoneo.

Para resolver el problema del revestimiento de la cavidad neoformada se han ideado diversos procedimientos. El más empleado en la actualidad es el *injerto autoplástico dermoepidérmico libre*, cuya técnica es la siguiente: con un dermatotomo se extrae una lonja muy delgada de piel de la parte superior de la región glútea (o de la cara interna del muslo, de la zona subumbilical, etc.), de unos 25 cm de largo por 15 cm de ancho, con la cual se cubre un molde cilíndrico, por lo común construido con material plástico, de 10 cm de largo por 4 cm de diámetro (véase Operaciones ginecológicas).

La piel se coloca con la superficie epidérmica contra la prótesis y se suturan los bordes laterales. Al ser introducido el molde con el injerto, su superficie externa, cruenta, queda adosada a los tejidos de la cavidad vaginal neoformada. La prótesis debe permanecer aplicada 2 o 3 semanas, hasta que el injerto se haya adherido. Despues de ese lapso se retira el molde de que, previa higienización, se volverá a introducir diariamente durante varias horas para evitar la retracción del injerto; esta maniobra se efectuará a lo largo de 10 semanas aproximadamente. La práctica sexual es necesaria.

Este procedimiento fue modificado por el reemplazo del molde rígido, que es sumamente molesto. Con ese fin se emplea un instrumento tubular de diámetro adecuado (o un espéculo ligeramente abierto), que es cubierto con un preservativo y éste a su vez por el injerto. Una vez introducido en la cavidad, se proce-

debe a llenar el tubo con tiras de gasa impregnada con un antiséptico. A medida que se ejerce presión sobre la gasa, se va retirando paulatinamente el instrumento guía hasta su extracción, luego se cierra el extremo libre del preservativo. De esta manera el molde así constituido es más flexible y mejor tolerado por la paciente. La compresión de la gasa hace que el injerto se adapte mejor anatómicamente y se eviten las posibles lesiones de decúbito sobre la uretra o el recto.

Otros procedimientos se han empleado para corregir la anomalía en cuestión, pero hoy tienen poca o ninguna aceptación; entre ellos:

Operación de Gambarow. El molde de material plástico o de otra procedencia se coloca desnudo en la cavidad labrada durante varios meses, la lenta epithelialización de la vagina tiene lugar por el crecimiento planimétrico del epitelio del vestíbulo.

Operación de Frank-Geist. Para el revestimiento vaginal se utiliza un colgajo tubulado pediculado obtenido de la cara interna del muslo.

Otros procedimientos utilizan trasplantes viscerales:

Operación de Baldwin-Mori. Es una plástica ileal; un asa de intestino delgado aislada de unos 20 cm de longitud con su correspondiente meso se inserta en la neovagina, previa apertura del peritoneo, y se sutura a la vulva.

Operación de Schubert. La neovagina se reviste con los 10 cm finales del recto que, una vez descendido, se sutura a la vulva. La pequeña porción restante del recto se fija al ano.

Operación de Albrecht-Ruge. Se utiliza el sigmaide, previamente aislado, cuando se lo puede movilizar.

También se ha recurrido al injerto de membranas ovulares (amnios y corion) y la aplicación de vérnix caseosa; estos elementos se eliminan pronto y favorecen la infección.

Método incruento. Procedimiento de Frank. Consiste en la ejecución de presiones prolongadas y repetidas, en el lugar donde debería hallarse normalmente la vagina, por medio de tubos o moldes de longitud y diámetros crecientes, hasta lograr la formación de una cavidad apta para el coito (fig. 25-17). En los casos favorables el éxito se obtiene al cabo de 5 o 6 meses de tratamiento.

Respecto de las *anomalías uterinas*, su tratamiento se justifica cuando provocan serias complicaciones, especialmente de carácter gravídico. Las intervenciones más usadas son la *hemihisterectomía* y la *metroplastia*.

La resección de uno de los cuernos uterinos (*hemihisterectomía*) tiene indicaciones precisas cuando:

1) La ausencia de un conducto cervical es causa de hematometra.

2) Hay dismenorrea dolorosa intensa, rebelde, unilateral, en correspondencia con un cuerno del útero mal desarrollado.

3) Al dolor menstrual se agregan hemorragias profusas.

4) El anexo de uno de los cuernos uterinos es asiento de un proceso inflamatorio importante.

5) En caso de gravidez un hemiútero es motivo de distocia.

6) Se desarrolla un embarazo en un cuerno uterino accesorio.

No obstante, para hablar de *corrección* de la anomalía uterina debemos referirnos a las *operaciones plásticas*, que tuvieron por iniciador a Ruge, aunque el verdadero creador de las operaciones reparadoras fue Strassmann.

La técnica de la operación de *Strassmann* (véase *Operaciones ginecológicas*) consiste en: incidir trasversalmente el fondo de la matriz siguiendo su ensilladura (útero bicorne), de un cuerno al otro, hasta 1 cm de la salida de cada trompa. Habiendo penetrado en las cavidades uterinas, con una tijera recta se secciona el tabique que las separa. Luego, mediante una sutura en dos planos de puntos separados dirigidos trasversalmente, se juntan ambos cuernos uterinos de manera que la línea de sutura quede orientada en sentido anteroposterior.

Cuando la separación de los cuernos es pronunciada, se puede emplear la técnica de *Jones, Delfs y Jones*. Estos autores aconsejan resecar las caras laterales de ambos cuernos mediante sendas incisiones anteroposteriores unidas en sus extremos inferiores, formando una cuña que incluye el espolón intrauterino; después una sutura en sentido anteroposterior reúne las cavidades del útero anómalo en una sola cavidad.

Si se trata de un seudodidelfo, se puede emplear esta misma técnica, seccionando además el tabique cervical para formar un conducto único.

La metroplastia mejora notablemente el porvenir obstétrico. En una importante recopilación de casos se comprobó que los embarazos de término aumentan

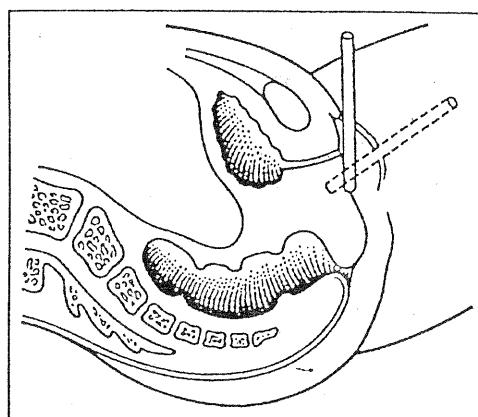


Fig. 25-17. Método incruento de Frank.

taron del 4% antes de la operación al 85,6%, mientras que los abortos descendieron del 70 al 12%.

Antes de efectuar la metroplastia se tomarán las siguientes precauciones:

- 1) Efectuar una histerosalpingografía para asegurarse de la permeabilidad tubaria y para tener una imagen actual, exacta, de las cavidades por unificar.

- 2) Descartar mediante un urograma excretor la posible asociación con importantes anomalías renales.

- 3) Esperar por lo menos 6 meses después de un aborto o parto prematuro para realizar intervenciones quirúrgicas, de modo de obtener una cicatriz satisfactoria.

Hipoplasia genital

En la mayoría de los textos de ginecología la hipoplasia genital se describe como una malformación; consideramos que si bien ambas son anomalías del desarrollo por sus características, deben ser estudiadas separadamente.

El aparato genital inicia su desarrollo el primer mes de vida intrauterina, pero éste se completa solo durante la adolescencia. En este largo período cada uno de los órganos que lo constituye es normalmente asiento de modificaciones típicas que se producen en coincidencia con determinados períodos de la vida de la mujer, los cuales ya se han descrito en el capítulo 4.

La *hipoplasia* del aparato genital (del griego *hypó*, debajo de, y *pláisis*, formación) es una anomalía que proviene de la *detención del desarrollo* en algún momento comprendido entre los 7 meses de vida intrauterina y los 14-16 años de edad.

Cuando el factor causante de la anomalía genital actúa antes de los 7 meses de vida intrauterina (casi siempre en los 2-3 primeros meses) se produce una *malformación*; es ésta una lesión de carácter *definitivo*, pues los órganos han sido originalmente mal hechos y sólo por medios quirúrgicos es posible a veces mejorar su condición; en cambio, la hipoplasia es un *estado de subdesarrollo* que ocurre tardíamente, ocasionado por una deficiencia trófica y capaz de ser notablemente mejorado por la hormonoterapia, es decir que se trata de un proceso en sí mismo *reversible*.

La *hipoplasia* puede ser *universal*, motivada por un estado constitucional patológico que se manifiesta por el pobre desarrollo del individuo, o circunscrita a un aparato, como el genital, caso en el que su relación de dependencia con las hormonas sexuales es demostrable. El subdesarrollo puede afectar a todo el aparato genital (*hipoplasia total*) o, con mucha mayor frecuencia, sólo a uno de sus órganos, particularmente el útero (*hipoplasia segmentaria*), y aun a determinados sectores de éste.

Características morfológicas

Por la peculiaridad de cada órgano hipoplásico se

deduce la época en que se detuvo su desarrollo y, por lo tanto, cabe distinguir una gradación de tipos que, por su denominación, recuerdan la cronología del proceso evolutivo: tipos *fetal*, *fetal-infantil*, *infantil-prepuberal* y *puberal o virginal*. Los dos primeros son de observación poco frecuente en la mujer adulta, no así los restantes, casi siempre rotulados como "infantiles".

Ovarios

Tipo fetal. Es la forma menos evolucionada. Los ovarios se presentan alargados y de superficie lisa; falta la zona cortical y los folículos sólo se hallan en su condición de primordiales.

Tipo fetal-infantil. Corresponde a la época de la niñez, desde el nacimiento hasta los 5 años. Los ovarios se muestran redondeados y de superficie ondulada, la cortical aparece diferenciada y hay folículos en distintos estadios evolutivos, pero nunca maduros.

Tipo prepupal. Los ovarios son de forma oval. En su superficie pueden verse las salientes producidas por el desarrollo de algunos folículos. No hay formación de cuerpo amarillo (el ovario de la mujer adulta normal se caracteriza por la dehesiccia de un folículo maduro y la consecutiva formación de un cuerpo amarillo).

Trompas

Tipo fetal. Se presentan onduladas y con el mesosalpinx delgado, transparente; las franjas existen, pero son poco pronunciadas.

Tipo fetal-infantil. El mesosalpinx está más desarrollado y las franjas son más gruesas. El epitelio es de aspecto uniforme por haber perdido la diversidad celular del tipo fetal.

Tipo prepupal. Las ondulaciones tubáricas son menos pronunciadas y los pliegues salpingianos más delicados y complejos. El epitelio presenta los distintos tipos celulares que se observan en la mujer adulta.

Utero

Tipo fetal. Es típica su *forma de clava*, correspondiendo al cuello la parte más ancha. La relación cuerpo/cuello es de 1/3:2/3. En su interior los pliegues palmeados están bien marcados. El exocervix es ondulado.

Tipo infantil. a) Corresponde al que normalmente se observa desde el nacimiento hasta los 5 años de edad. El órgano se ha atrofiado (*utero fetal-infantil*). Mantiene su aspecto claviforme, pero menos pronunciado; el cuello es más grande que el cuerpo. El exocervix es ondulado y su epitelio atrófico. La cavidad uterina conserva los pliegues palmeados; el endometrio no presenta glándulas. Las glándulas cervicales están atrofiadas.

b) Cuando su aspecto es similar al de las niñas normales, desde los 5 años de edad hasta la adolescencia, se lo denomina *útero infantil-prepuberal*. La matriz ha perdido su aspecto claviforme y la parte más ancha corresponde al cuerpo. El cuello se hace cónico (pierde su forma de tonel), pero aún predomina en longitud. El miometrio se engruesa, la cavidad cervicocorporal continúa presentando pliegues y el endometrio ya posee glándulas. El epitelio exocervical prolifera y las glándulas endocervicales son semejantes a las de la mujer adulta. Se produce una ligera inclinación del cuerpo sobre el cuello.

Tipo puberal (o virginal). El cuerpo domina en ancho (engrosamiento del miometrio) y el cuello se afina. La relación cuerpo-cuello es de 1:1. El endometrio proliferado se asemeja al de la mujer adulta. El ángulo cervicorporal es más acentuado.

La anomalía uterina puede presentarse en forma aislada o acompaña a la hipoplasia de otros órganos del aparato genital y de las mamas.

Vagina

Tipo fetal. En el extremo superior se hallan numerosos pliegues circulares que se continúan en las rugosidades del exocérvix, en su porción inferior siguen una dirección longitudinal.

Tipo fetal-infantil. Las características fetales se conservan, excepto en su epitelio que presenta una atrofia acentuada, la flora es mixta, con ausencia de bacilos de Döderlein.

Tipo prepupal. Su longitud es mayor, así como su oblicuidad; la superficie se presenta más lisa por desaparición de los pliegues. El trofismo epitelial es mayor.

Tipo puberal. Los pliegues de la mitad inferior también han desaparecido y se hacen manifiestas las columnas anterior y posterior. La vagina y el cuerpo forman un ángulo de casi 90°. Los bacilos de Döderlein están presentes.

Vulva

Tipo fetal. Los labios mayores abultados y los menores apenas insinuados circunscriben un vestíbulo estrecho.

Tipo infantil. Los labios mayores se presentan aplastados y los labios menores a veces sobresalen de la hendidura vulvar y en algunos casos son de tamaño desigual.

Tipo prepupal. Los labios mayores son más alargados y también más acolchados, más prominentes. El clítoris es más desarrollado. Los tegumentos muestran una ligera pigmentación y pilificación, especialmente en el monte de Venus.

A la vulva hipoplásica la acompaña un perineo hundido (perineo en escudilla) y con frecuencia el rafe es pronunciadamente marcado; el monte de Venus,

con delgado pánículo adiposo, presenta una pobre pilificación en un área reducida.

Sintomatología

El cuadro clínico varía según el grado de hipoplasia. Los síntomas más importantes son:

a) *Alteraciones menstruales.* Suele observarse menarca tardía y en algunos casos amenorrea, más comunes son la hipomenorrea o hipermenorrea leve. A las alteraciones del ritmo o de la cantidad de sangre menstrual se agrega casi siempre la algomenorrea primaria premenstrual e intramenstrual.

b) *Esterilidad e infertilidad.* La esterilidad se explica por la falta de ovulación de los ovarios hipoplásicos y por la suma de alteraciones anatómicas y funcionales del aparato genital. La infertilidad se debe a la hipoplasia del útero, incapacitado para albergar el huevo una vez que éste ha adquirido cierto volumen. Es frecuente comprobar que los sucesivos abortos ocurren en gestaciones cada vez más avanzadas, lo cual se explica por la acción trófica de la gravidez.

c) *Dispareunia.* La práctica sexual dolorosa se debe al acortamiento o a la escasa elasticidad de los tejidos vaginales.

d) Por iguales motivos pueden ocurrir *lesiones traumáticas* durante el coito, pero de manera particular en el momento del parto (desgarros vulvovaginales o perineales).

e) *Otros trastornos.* El flujo vaginal es consecuencia de la escasez de la proliferación epitelial y de los bacilos de Döderlein, que no cumplen una conveniente protección (vaginitis). A la hipoplasia de las trompas se han atribuido algunos casos de embarazo ectópico y, por la incompleta diferenciación epitelial, la endometrosis tubaria.

Diagnóstico

Se efectúa con facilidad. Por lo general la anamnesis y el examen somático y ginecológico son suficientes. En caso de que la anomalía se manifieste de manera particular en el útero, como sucede con frecuencia, la *histerometría* es de gran ayuda. Se considera que la matriz es hipoplásica cuando la cavidad cervicocorporal tiene una longitud inferior a los 7 cm, pero más importante es el reconocimiento de la longitud relativa del cuello y del cuerpo, que en la mujer normal es 1:2, mientras que en las hipoplásicas el cérvix es proporcionalmente igual o de mayor tamaño que el cuerpo. El índice de Meaker señala no solamente la existencia de la hipoplasia, sino también su grado. Se obtiene aplicando la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{long. total útero} - \text{long. cond. cervical}}{\text{long. cond. cervical}} \times 0,50$$

En la mujer normal el índice es de 0,65; cuando es inferior a 0,55 se trata de un útero con desarrollo incompleto (ver fórmula).

La *histerosalpingografía* y la *neumopelvigráfia* son valiosos auxiliares para el diagnóstico de la hipoplásia uterina. La primera muestra en los casos más frecuentes de "útero infantil" el cuello en forma de tonel con los pliegues del conducto cervical muy marcados y encima el cuerpo pequeño, ofreciendo una imagen en T o Y. La neumopelvigráfia permite apreciar, además de la pequeñez uterina, el tamaño de los ovarios.

Tratamiento

La hipoplásia genital generalizada puede ser el resultado de una insuficiente función trófica del ovario, pero en otras circunstancias, cuando la anomalía es segmentaria (particularmente uterina, a veces predominante en una parte de este órgano, como sucede en el útero virginal asimétrico), la causa debe radicar en los mismos órganos hipoplásicos cuya capacidad de respuesta a las hormonas sexuales es insuficiente; sería una deficiencia de los efectores a distintos niveles.

El tratamiento de la hipoplásia genital debe efectuarse en dos sentidos: uno general y otro dirigido particularmente a la anomalía genital. Mediante tratamiento general se intentará normalizar el peso corporal, tanto si se halla en exceso como en defecto; la alimentación proveerá, además de las calorías necesarias, principios vitamínicos y minerales convenientemente equilibrados. Las prácticas gimnásticas o deportivas alternarán con los quehaceres habituales.

La terapia estimulante del desarrollo de los órganos genitales será de carácter *hormonal* y consistirá en la administración de estrógenos en dosis adecuadas. En el caso particular del útero hipoplásico, el mejor tratamiento es el *seudoembarazo* (véase Hormonoterapia), que será más eficaz cuanto más joven sea la mujer. Si el tratamiento hormonal ha dado buenos resultados, el útero adquiere el volumen y las proporciones normales; además, si se produce una gestación, ésta puede llegar al término sin inconvenientes.

ANOMALIAS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL

Las anomalías de la diferenciación sexual no representan un motivo de consulta muy frecuente en la práctica diaria del ginecólogo general. Sin embargo, el conocimiento y la sospecha de este tipo de anomalías es esencial porque se encuentran entre los diagnósticos diferenciales de numerosas situaciones clínicas. El nacimiento de un niño con genitales am-

biguos requiere los conocimientos mínimos por parte del obstetra para el manejo inicial de esta verdadera emergencia neonatal. Asimismo, los cuadros de retraso puberal, amenorrea primaria y secundaria, esterilidad, tanto femenina como masculina, aborto recurrente, partos prematuros, tumores del ovario, etc., constituyen algunas de las situaciones donde se deben emplear los fundamentos de los procesos de diferenciación sexual normal y su patología para un adecuado manejo clínico.

Con este criterio se desarrollarán a continuación los principales conceptos del proceso de diferenciación sexual normal y, posteriormente, las anomalías derivadas de sus alteraciones.

Diferenciación sexual normal

La diferenciación sexual es el resultado final de un camino que comienza prenatalmente con la determinación del sexo genético, luego la diferenciación gonadal que determina el perfil hormonal en que se desarrolla el embrión, la diferenciación de los genitales internos y de los externos y culmina con el desarrollo puberal y la reproducción.

Determinación de sexo genético

La determinación del sexo genético depende principalmente del complemento cromosómico sexual del espermatozoide. Si contiene un cromosoma X dará lugar a una cigota 46,XX y un individuo de sexo femenino. En tanto, si el espermatozoide tiene un cariotipo 23,Y producirá una cigota 46,XY. No obstante, este concepto tan conocido es solo un paso de un complejo mecanismo que depende esencialmente de la información a nivel molecular -ADN- del genoma. Quizás, en una primera etapa, la presencia o no del gen SRY (o TDF: testicular determining factor), ubicado en el brazo corto del cromosoma Y, constituiría el principal hito. El gen SRY determina si la gónada indiferente se diferencia en testículo y se produce la diferenciación sexual masculina. En ausencia del SRY, las gónadas y los genitales externos e internos se diferencian en sentido femenino. Sin embargo, el proceso completo de diferenciación sexual requiere de la acción de numerosos genes ubicados tanto en los cromosomas sexuales como en los autosomas. Basta mencionar los genes que producen las enzimas necesarias para la esteroideogénesis (localizados en los autosomas), de los receptores de andrógenos, de la hormona antimülleriana, de las hormonas gonadotróficas, etc. Los distintos cuadros clínicos producidos por las alteraciones en la expresión de estos genes ejemplifican la complejidad y variedad de factores genéticos involucrados en el proceso de diferenciación sexual.

Diferenciación gonadal**Ovario fetal**

- Estadios:
- 1) Gónada indiferente
 - 2) Diferenciación
 - 3) Multiplicación y maduración de ovogonias
 - 4) Formación de folículos

1) Gónada indiferente:

Dura 7 a 10 días. Se diferencian en la cresta urogenital formando las crestas genitales (prominencias celómicas estructuralmente consolidadas).

Esta compuesta por:

- células germinales primitivas
- células superficiales de la superficie celómica
- tejido mesenquimático medular como centro interno

A las 6 semanas las células se multiplicaron mitóticamente hasta 10.000.

2) Diferenciación:

La ausencia de evolución testicular que se produce entre las 6 y 9 semanas (formación de cordones sexuales medulares primarios, túbulos primitivos, incorporación de células germinales) es una evidencia implícita de un ovario primitivo.

Al revés que la diferenciación masculina, el desarrollo de los genitales internos y externos precede a la maduración gonadal.

Estos eventos están relacionados con la constitución genética y la receptividad territorial del mesenquima. Si cualquiera de estos factores es deficiente o defectuoso, se produce un desarrollo anormal.

Testículos

El factor que determina que la gónada indiferente se desarrolle en testículo es el TDF (testis determining factor), un producto del gen SRY (sex determining region on the Y chromosome). La expresión del TDF está confinada a la cresta genital durante la vida fetal y es activa en las células germinales del adulto, posiblemente jugando un rol en la espermatogénesis.

Cuando existe un Y contenido en el SRY, las gónadas se desarrollan en testículos.

El fenotipo masculino depende de los productos del testículo fetal (hormona antimülleriana y testosterona) y el fenotipo femenino resulta de la ausencia de estos productos.

La hormona antimülleriana es secretada cuando se diferencian las células de Sertoli (luego de las 7 semanas).

Los testículos comienzan su diferenciación a las 6-7 semanas con la aparición de las células de Sertoli que se agregan para formar los cordones testiculares.

A las 8 semanas se diferencian las células de Leydig a partir de las células mesenquimáticas del compo-

nente intersticial que rodea los cordones. Comienzan a secretar testosterona hasta un pico a las 15 a 18 semanas, lo cual se correlaciona con el número de células de Leydig, y luego van disminuyendo hasta el nacimiento, quedando unas pocas. El número de células de Leydig sigue los niveles de hCG y luego en parte por la secreción de gonadotrofinas hipofisarias fetales.

Las espermatogonias, a diferencia de las ovogonias, no comienzan la meiosis hasta la pubertad.

La diferenciación de genitales internos a partir del sistema wolffiano depende de la acción local de la testosterona.

3) Multiplicación y maduración de ovogonias:

6 a 8 semanas: la diferenciación ovárica se refleja en la rápida multiplicación mitótica de las células germinales, hasta 6 a 7 millones entre las 16 a 18 semanas. A través de mitosis se llega a ovogonia y se transforma en ovocito cuando comienza la meiosis.

Luego del segundo trimestre comienza a disminuir el número de ovocitos. La disminución durante el resto del embarazo ocurre por crecimiento y atresia folicular, regresión durante la meiosis y los folículos que no llegan a ser envueltos por las células de la granulosa se degeneran. Luego del nacimiento, que todos los ovocitos están en folículos, la pérdida de ovocitos se produce solo por crecimiento folicular y atresia.

Las anomalías cromosómicas aceleran este proceso de pérdida. Los individuos con síndrome de Turner 45,X tienen una migración y mitosis de células germinales normal, pero en cuanto las ovogonias comienzan la meiosis, se produce una rápida pérdida de ovocitos que deplecionan la gonada, dándole al ovario neonatal el aspecto de una cintilla fibrosa.

4) Formación de folículos: A las 14-20 semanas, a través de cambios vasculares en el ovario, unas células de origen mesenquimático o epitelial van rodeando los ovocitos que completaron el primer estadio de la meiosis. Este proceso culmina con la formación del folículo primario: un ovocito detenido en profase, envuelto de una capa de células de la granulosa y rodeado de una membrana basal. El proceso de desarrollo de folículos primarios continúa hasta el nacimiento. Durante la vida fetal se produce, entonces, la formación del folículo, maduración y atresia. Estos pasos son similares a los de la vida adulta; sin embargo, nunca sucede una maduración total como la que ocurre con la ovulación. Para el nacimiento existe un total de 1 a 2 millones de ovocitos (había 6 a 7 millones en el segundo trimestre).

Sobre el final del embarazo comienza la producción de estrógenos, aunque la esteroideogenesia no es significativa. A diferencia del varón, no se requiere de la producción de esteroides gonadales para el desarrollo del fenotipo femenino.

Diferenciación de genitales internos y externos

Los genitales internos se diferencian y se desarrollan a partir de los conductos de Wolff y de Müller. Ambos conductos coexisten hasta las 8 semanas, y luego uno de ellos da lugar a los conductos especiales y glándulas que formarán los genitales internos, en tanto el otro desaparece durante el tercer mes de vida fetal dejando algunas estructuras vestigiales.

Los factores que determinan qué conducto se estabiliza y desarrolla y cuál regresa son la hormona antimülleriana (HAM) y la testosterona ($T=O$).

La HAM es una glicoproteína cuyo gen ha sido mapeado en el cromosoma 19. Es sintetizada por las células de Sertoli y es responsable por la regresión del conducto de Müller ipsilateral a las 8 semanas. En ausencia de HAM, el feto desarrolla trompas, útero y parte superior de vagina a partir del Müller (conductos paramesonéfricos). Este proceso requiere de la existencia previa de los conductos mesonéfricos, motivo por el cual es frecuente observar anomalías urinarias asociadas a anomalías de trompas, útero y vagina superior. Las trompas, útero y la porción superior de vagina se forman por la fusión y canalización de los conductos de Müller a las 10 semanas.

Durante la etapa indiferente (6 semanas), los genitales externos consisten en un tubérculo genital, seno urogenital y eminencias labioescrotales. De acuerdo a la información que reciben de las hormonas esteroides gonadales, estas estructuras se diferencian en pene, uretra peniana y escroto en el varón bajo la influencia de la testosterona e hidroxisterona, o en clitoris, uretra, vagina y labios en la mujer en ausencia de andrógenos.

Si en la diferenciación sexual femenina se produce una exposición a andrógenos en una etapa crítica (9 a 14 semanas), se produce una virilización de los genitales de grado variable: desde una clitoromegalia hasta genitales francamente ambiguos. Asimismo, si no se consigue una producción y acción adecuada de los andrógenos para las 12 semanas, se puede producir una virilización incompleta del feto masculino.

CLASIFICACION DE LAS ANOMALIAS DE LA DIFERENCIACION SEXUAL

Las anomalías de la diferenciación sexual pueden clasificarse de acuerdo al cariotipo (con o sin anomalía cromosómica), de acuerdo al origen (cromosómico, génico, multifactorial), si se trata de un varón o una mujer "mal diferenciados" (pseudohermafroditismo masculino, femenino, hermafroditismo verdadero), etcétera.

No hay una clasificación única ni un mecanismo de clasificación totalmente satisfactoria.

La clasificación clásica habla de hermafroditismos de acuerdo a la morfología gonadal. Se la llama hermafroditismo verdadero a los individuos que tienen tejido ovárico y testicular. En tanto se habla de pseudohermafroditismo masculino a los individuos que tienen testículos, pero sus genitales externos y a veces internos tienen una masculinización incompleta o directamente un fenotipo femenino. Inversamente, pseudohermafroditismo femenino implica la presencia de ovarios con genitales con algún grado de virilización. Obviamente, esta clasificación es incompleta.

En la tabla 25-1 se ve una clasificación propuesta por Reindollar y McDonough y su correlación con la clasificación original. A estas clasificaciones habría que agregar otros cuadros como las anomalías müllerianas, hipospadias, alteraciones de la espermatogénesis (deleciones del factor de la azoospermia, etc.), ausencia congénita de conductos deferentes, etc. Estas alteraciones no pueden encuadrarse en "hermafroditismos" o "intersexos" como habla la literatura clásica, pero sin dudas son trastornos resultantes de alguna falla en el proceso que amplía el concepto de diferenciación sexual más allá de lo morfológico o fenotípico hasta lo funcional y molecular.

Los tratamientos varían de acuerdo a la anomalía, y también del cuadro clínico. Muchas de estas anomalías no requieren tratamiento alguno.

Disgenesia gonadal

La disgenesia gonadal (DG) no es una entidad úni-

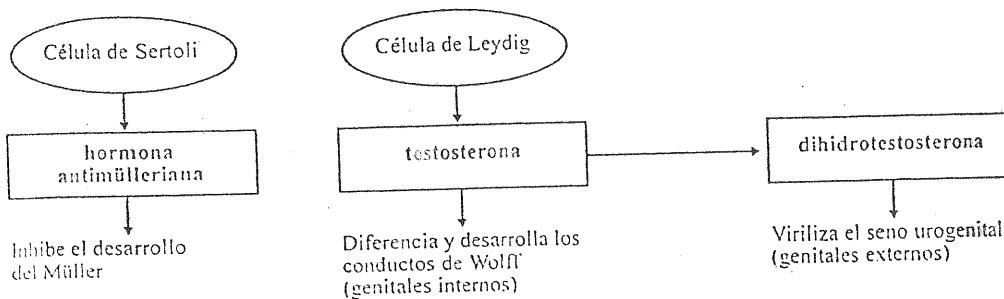


Tabla 25-1. Dos clasificaciones de las anomalías de la diferenciación sexual

<i>Clasificación original</i>	<i>Clasificación nueva</i>
Pseudohermafroditismo masculino	1. Síndromes por delección cromosómica sin línea celular con un Y 2. Síndromes por delección cromosómica con línea celular con un Y (45,X/46,XY) 3. 46,XY A. Disgenesia gonadal (síndrome de Swyer) B. Pelvis vacía; agonadía C. Deficiencias enzimáticas a) deficiencia de 17-cetorreductasa b) deficiencia de 17-hidroxilasa c) deficiencia de 5-reductasa D. Testículo feminizante (síndromes de insensibilidad a los andrógenos) a) completo b) incompleto E. Defectos no endocrinos ni de cromosomas sexuales* F. Hermafrodita verdadero 46,XY*
Hermafroditismo verdadero	4. hermafrodita verdadero 46,XX/46,XY
Pseudohermafroditismo femenino	5. 46,XX A. Hermafrodita verdadero 46,XX* B. Varón 46,XX (sex reversal) C. Hipérplasia adrenal congénita a) deficiencia de 21-hidroxilasa b) deficiencia de 11β-hidroxilasa c) deficiencia de 3β-ol-deshidrogenasa D. Andrógenos maternos a) Drogas b) Tumores secretores de andrógenos E. Defectos no endocrinos ni de cromosomas sexuales 6. 47,XXY

ca y comprende trastornos caracterizados por ovarios con escasos o ausencia de ovocitos y son generalmente gónadas "acintadas". Como consecuencia de estos ovarios insuficientes, todos estos cuadros cursan con FSH (hormona foliculoestimulante) elevada, es decir, son hipergonadotróficos.

Las DG pueden ser divididas en dos grandes grupos: 1) con cariotipo normal y 2) con cariotipo anormal (tabla 25-2).

Disgenesia gonadal con cariotipo 46,XX

También denominada como DG XX o DG familiar.

- Cuadro clínico:
- gónadas acintadas
 - genitales externos femeninos
 - genitales internos femeninos
 - FSH y LH elevadas
 - amenorrea primaria
 - ausencia de desarrollo de caracteres sexuales secundarios
 - talla normal (promedio 165 cm)

En algunas familias afectadas se observa la forma clásica descripta y otras presentan amenorrea primaria e hipoplasia ovárica (algunos ovocitos) o con falla ovárica prematura (menopausia precoz). Es de-

cir, la mutación del gen podría no producir siempre el mismo cuadro.

Etiología:

Generalmente es producida por la mutación de un gen y se presenta en forma aislada con las características descriptas siguiendo un mecanismo de herencia mendeliana autosómico recesivo.

Existen otros cuadros de etiología génica mucho más raros, en que la disgenesia aparece asociada a otras anomalías por la mutación de otros genes, también de expresión autosómicos recesivos. Se describe un cuadro de DG XX con hipoacusia sensorial llamado síndrome de Perrault, y otros posibles incluyen: DG XX y miopatía; DG XX y ataxia cerebelosa; DG XX con microcefalia y aracnodactilia.

Otras etiologías no genéticas son menos frecuentes: infecciones (ej.: paperas), infartos y procesos infiltrativos (ej.: tuberculosis, neoplasias) y trastornos autoinmunes.

Diagnóstico:

- Disgenesia gonadal (hipogonadismo hipergonadotrófico y gónadas acintadas –por observación directa y biopsia gonadal preferentemente).
- Talla normal (ausencia de signos de síndrome de Turner)

Tabla 25-2. Disgenesia gonadal

1) con cariotipo normal	46,XX 46,XY	
2) con cariotipo anormal		
anomalías numéricas		
línea única	45Y	
mosaicismos	45,X/46,XX 45,X/47XXX 45,X/46,XY	
otras		
anomalías estructurales	46,X,i(Xq) 46,X,del(Xp) 46,X,del(Xq) 46,X,i(X;autosoma) 46,X,i(Yq) 46,X,r(X)	isocromosoma de brazo largo del X deleciones de brazo corto del X deleciones de brazo largo del X translocaciones entre un autossoma y el X isocromosoma de brazo largo del Y anillos del X
	otras	

- Cariotipo normal 46,XX (analizar un número adecuado de células para descartar mosaicismos de baja frecuencia y realizar cariotipo de alta resolución para descartar anomalías estructurales pequeñas del X).
- Agregación familiar para el trastorno (especialmente en la hermandad de la afectada).

Pronóstico:

- Falla ovárica irreversible
- No hay otros trastornos si se corrige el hipoestrogenismo.
- Seguimiento de la función renal.
- Esterilidad primaria. Reproducción posible con técnicas de reproducción asistida con ovoidonación.

Tratamiento:

- Terapia hormonal de reemplazo, desde la adolescencia.

Disgenesia gonadal con cariotipo 46,XY

También denominada como DG XY, o DG familiar, o síndrome de Swyer.

Cuadro clínico: similares a las de DG XX (clínicamente indistinguible):

- gónadas acintadas
- genitales externos femeninos
- genitales internos femeninos
- FSH y LH elevadas
- amenorrea primaria
- ausencia de desarrollo de caracteres sexuales secundarios
- talla normal (promedio 165 cm)
- disgerminoma o gonadoblastoma en 20 a 30% de los casos
- asociación con insuficiencia renal en algunos casos

Etiología: genética. Existe heterogeneidad genética. Las más frecuentes son de etiología génica, habiéndose individualizado dos formas. Una forma recesiva ligada al X debido a la mutación de un gen localizado en el brazo corto del X: Xp22.3-p21 y la otra forma es ligada al Y por la mutación del gen SRY OMIM. No ha sido totalmente descartada alguna forma autosómica recesiva. Al igual que en la DG XX existen por lo menos tres síndromes en que la DG XY se asocia a otras anomalías: DG XY y enanismo campomélico, DG XY y displasia ectodérmica, y síndrome genito-palatocardíaco (Gardner-Silengo-Wachtel).

Diagnóstico:

- Disgenesia gonadal (hipogonadismo hipergonadotrófico y gónadas acintadas -por observación directa y biopsia gonadal)
- Talla normal (ausencia de signos de síndrome de Turner)
 - Cariotipo normal 46,XY (descartar anomalías estructurales del brazo corto del Y donde se encuentra el SRY y resulta en un cuadro clínico similar).
 - Agregación familiar para el trastorno (otros afectados, especialmente en la hermandad).

Pronóstico:

- Depende del desarrollo o no y del estadio de un disgerminoma o un gonadoblastoma.
- Falla ovárica irreversible por disgenesia y/o por gonadectomía.
- No hay otros trastornos si se corrige el hipoestrogenismo neto de la función renal.
- Esterilidad primaria. Reproducción posible con técnicas de reproducción asistida con ovoidonación.

Tratamiento:

- Terapia hormonal de reemplazo, desde la adolescencia.

- Gonadectomía bilateral profiláctica en ausencia de neoplasia gonadal. No extirpar útero ni trompas.
- Tratamiento del disgerminoma o gonadoblastoma de acuerdo a estadio.

Disgenesia gonadal con anomalías de cromosomas

La anomalía cromosómica más frecuente asociada con DG es la monosomía del X, que da lugar a lo que se conoce como síndrome de Turner. No obstante, aunque el síndrome de Turner ha sido utilizado frecuentemente como sinónimo de DG por anomalía cromosómica, no es usado igual por todos los autores. El síndrome de Turner ha sido descripto en mujeres adultas y a veces se lo utiliza también para describir al producto de un aborto o feto muerto con cariotipo 45,X y sin embargo no tiene las características descriptas en el síndrome. Asimismo se utiliza como sinónimo de 45,X a pesar de que se conocen otras anomalías cromosómicas que producen el mismo fenotipo. Quizá lo más lógico sería hablar de fenotipo de Turner (baja talla y ciertas anomalías somáticas). Y si bien la mayoría de las veces se asociará con gónadas acintadas, no siempre es así. Entonces, la recomendación es hablar de DG con la especificación de la anomalía cromosómica y con o sin fenotipo de Turner.

Monosomía del X

Cariotipo 45,X. Mal llamada 45,XO. Es la causa más frecuente de DG y las mujeres adultas presentan habitualmente el clásico fenotipo de Turner. La DG produce una atresia folicular acelerada y no por faltas en la formación de células germinales. De hecho los fetos 45,X presentan ovocitos. No obstante para el momento del nacimiento la mayoría de estos individuos ya no tienen folículos. Hay un 3% de estas mujeres que pueden llegar a menstruar e incluso se han observado embarazos.

Un aspecto llamativo lo constituye que, a pesar que una mujer con un cariotipo 45,X no presenta habitualmente anomalías serias y lleva una vida normal, la monosomía del X es uno de los cariotipos más frecuentemente hallados en material de aborto espontáneo. Si se considera la baja frecuencia de recién nacidos con 45,X (1 de cada 5.000 recién nacidos de sexo femenino) y la alta frecuencia en material de aborto (15 a 20% de los abortos con anomalías cromosómicas, o 1 a 2% de los embarazos clínicamente reconocidos son 45,X), hay que asumir que la ausencia de un cromosoma sexual es, casi invariablemente, letal. Por eso hay autores que postulan que la mayoría de los individuos con diagnóstico de monosomía del X, serían en realidad mosaicos con la presencia de una línea celular normal en otros tejidos que les permite sobrevivir.

La ocurrencia de esta anomalía cromosómica es esporádica, no guarda relación con la edad materna a diferencia de las trisomías, y en el 80% de los casos el cromosoma ausente es de origen paterno.

Cuadro clínico:

En el recién nacido:

- edema de manos y pies
- talla por debajo del percentil 50
- peso en percentilos inferiores
- anomalías somáticas: pterigium colli, cardiopatía, etc.
- En la adolescente y adulta: - baja talla (141 a 146 cm)
- hipogonadismo hipergonadotrófico
- ausencia de desarrollo de caracteres sexuales secundarios
- amenorrea primaria
- gónadas acintadas
- desarrollo intelectual normal
- craneofaciales: estrabismo (22%) paladar alto (36%) ipoacusia sensorial
- cuello: pterigium colli (46%) cuello ancho y corto (74%) implantación baja de cabello en (71 %)
- tórax rectangular ("en escudo") (53%)
- cardiovascular: coartación de aorta o defectos del septum ventricular (10-16%) hipertensión (30%)
- renal: riñón en herradura, aplasia renal unilateral, doble uréter (36%)
- anomalías esqueléticas: vertebrales epífisis anormales
- nevus pigmentados (63%)
- linfedema (38%)
- cubito valgo (54%)
- metacarpianos cortos (48%)

Manejo:

- Evaluación de columna vertebral, aparato cardiovascular, renal y función auditiva.
- Tratamiento de la baja talla con hormona de crecimiento o anabolícos esteroides o estrógenos. Se consigue un incremento de 6 a 8 cm en la talla final. La limitación está dada porque las epífisis en pacientes 45,X son estructuralmente anormales. La recomendación actual es el uso de hormona de crecimiento producida con ADN recombinante humano.
- diagnóstico y tratamineto precoz de la hipertensión.
- control periódico para diagnóstico precoz de diabetes porque tienen una incidencia aumentada.
- fertilidad: habitualmente estériles primarias. Posibilidad de embarazo con ovodonación.
- Los pocos casos en que existe fertilidad, existiría un riesgo mayor para abortos espontáneos, y de anomalías cromosómicas en la descendencia. No existe una cifra de riesgo empírico y se sospecha que haya

un vicio de publicación de casos anómalos, por lo cual algunos autores sostienen que estos riesgos no serían significativamente mayores que la población general. Por otra parte, la pequeña proporción de individuos que tienen función ovárica conservada tienden a producir una menopausia precoz.

Mosaicismos 45,X/46,XX y 45,X/47,XXX

El cariotipo mosaico más frecuente asociado a DG es 45,X/46,XX. Se produce por un fenómeno de no disyunción poscigótica, derivando en más de una línea celular. La constitución cromosómica final depende del estadio en que se produce y de la sobrevivida de las células derivadas de la división anómala. Por otra parte, la posibilidad de identificar un mosaicismo depende del número de células analizadas y el número de tejidos estudiados.

Cuadro clínico: Tienen habitualmente un fenotipo de Turner más "atenuado"

12% menstruan, comparado con 3% de los 45,X
18% tienen desarrollo mamario (5% en los 45,X)

Talla final mayor. 25% superan 152 cm

Los individuos 45,X/47,XXX no difieren significativamente de los 45,X/46,XX.

Algunas mujeres con cariotipo 45,X/46,XY presentan un fenotipo indistinguible del 45,X/46,XX, incluyendo gónadas acintadas. Pero frecuentemente tienen una cintilla gonadal unilateral y una gonada disgenética contralateral (disgenesia gonadal mixta) que debe ser extirpada.

Delecciones del brazo corto del X:

Las delecciones del brazo corto del X presentan frecuentemente DG y fenotipo de Turner, especialmente cuando la delección involucra casi todo el brazo corto: 46,Xdel(X)(p11). Delecciones más distales, por ejemplo Xp21, tienen mayor probabilidad de tener ovarios funcionantes, aunque presentan igualmente baja talla. Es decir, que los determinantes de la talla y del ovario estarían en regiones distintas.

Isocromosoma del brazo largo del X

El isocromosoma del Xq es la anomalía estructural del X más frecuente. Se comporta como una delección total del brazo corto y se asocia como consecuencia a un fenotipo de Turner.

A veces el isocromosoma del X coexiste en un mosaicismo con una línea celular 45,X.

Delecciones del brazo largo del X

Delecciones a partir de Xq13 se asocian casi siempre con amenorrea primaria por insuficiencia ovárica y ausencia de desarrollo mamario.

La región de Xq13 y Xq21 son las más críticas en cuanto al mantenimiento de la función ovárica, albergando seguramente los genes responsables de la misma.

Delecciones de Xq25, habitualmente menstruan pero tienen falla ovárica prematura.

Las delecciones más distales tienen también menor impacto en la talla.

Otras anomalías del X

Cuadros de DG pueden estar asociados a anillos del X, translocaciones entre un X y un autosoma.

Anomalías del Y

Desde hace 30 años que se conoce que las determinantes del desarrollo testicular están en el brazo corto del Y (SRY), porque los individuos con isocromos de brazo largo del Y, 46,X,i(Yq), y en consecuencia con ausencia de todo el brazo corto tenían un fenotipo femenino.

Mosaicismo 45,X/46,XY

Fenotipo: el mosaicismo 45,X/46,XY no permite predecir un fenotipo determinado. Este cariotipo puede asociarse a) genitales externos femeninos, b) genitales ambiguos, y c) genitales externos masculinos casi normales. Posiblemente los diferentes fenotipos tengan que ver con la distinta distribución de las líneas celulares en los diferentes tejidos.

a) Con genitales externos femeninos: a veces con fenotipo de Turner. Tienen disgenesia gonadal. Riesgo de 15 a 20% de desarrollar un gonadoblastoma o disgerminoma en la primera o segunda década de la vida.

Se debe extirpar las gonadas luego del diagnóstico de una línea celular 46,XY. No extirpar el útero por posibilidad de reproducción asistida futura.

b) con genitales ambiguos: tienen útero y testículos disgenéticos (extirparlos). Dentro de este grupo se encuentran habitualmente las disgenesias gonadales asimétricas o mixtas (un testículo disgenético y una gónada acintada).

/ c) Genitales externos masculinos casi normales: constituyen el 90% de los individuos con este cariotipo.

Rara vez tienen útero y no haría falta extirpar las gónadas si estuvieran descendidas y pudieran ser fácilmente evaluables.

Síndrome de Klinefelter:

Se trata de un varón con un cariotipo 47,XXX. Esta anomalía cromosómica es producto de un defecto de no disyunción meiótica, y por lo tanto aumenta su frecuencia con el aumento de la edad materna. Su incidencia es de 1 de cada 1.000 recién nacidos varones. El fenotipo de Klinefelter puede asociarse también a 46,XY/47,XXX; 48,XXYY; 49,XXXX.

Características:

- genitales externos masculinos bien diferenciados
- testículos pequeños
- disgenesia de túbulos seminíferos

Tabla 25-3. Formas de hiperplasia suprarrenal congénita asociadas a genitales ambiguos

Deficiencia	Genitales	Andrógenos	Otros
21-hidroxilasa	viriliza XX	aumentados	pérdida de sal
11-hidroxilasa	viriliza XX	aumentados	hipertensión
colesterol desmolasa	ambiguos XY	normal	pérdida de sal
3 β -ol-deshidrogenasa	viriliza XX	aumentados	letal
17-hidroxilasa	ambiguos XY	disminuidos	hipertensión
17,20-desmolasa	ambiguos XY	disminuidos	defecto aislado

- deficiencia de andrógenos.
- azoospermia
- escaso vello facial
- ginecomastia luego de la pubertad (50%)
- mayor riesgo de cáncer de mama
- talla promedio mayor que varones 46,XY
- mayor incidencia de algunas anomalías somáticas: dentales, cardiovasculares, pulmonares.

Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)

Los cuadros de HSC están producidos por la deficiencia de alguna enzima que actúa en la esteroido-
degeneración. Estas enzimas están producidas cada una por un gen distinto localizado en un autosoma, y todas las HSC responden a un mecanismo de herencia
autosómico recesivo. (tabla 25-3.)

26 Distopias genitales

Los desplazamientos anormales de los órganos del aparato genital cuando son permanentes se denominan *distopias genitales*. Si bien cualquier segmento del aparato reproductor puede sufrir variaciones de posición, las que realmente tienen importancia son las uterinas y, en grado algo menor, las vaginales.

En el capítulo 1 hemos descrito la posición normal de los órganos que lo componen, pero antes de llegar a ese estado definitivo han debido pasar por sucesivas modificaciones desde la vida fetal hasta el final de la adolescencia. Creemos conveniente pasar revista somera a esa evolución.

Durante la vida intrauterina, la columna vertebral se configura según una línea curva y en el momento del nacimiento no existen las inflexiones cervical y lumbar. En la recién nacida la pelvis es casi vertical, pequeña, de aspecto infundibuliforme; de ahí que el aparato genital se halle ubicado en parte en el abdomen, por encima del estrecho superior pelviano, apenas delimitado. El tejido pelvisubperitoneal presenta una estructura uniforme, puesto que su función hasta ese momento es de relleno. Los ejes de la vagina y del útero forman un ángulo apenas perceptible (fig. 26-1).

Después del nacimiento, entre el 3^a y 5^a mes se esboza la curvatura cervical, y entre los 3 y 6 años se insinúa la curvatura lumbar, que lentamente se va acentuando para completarse en la mujer adulta, como ocurre igualmente con el promontorio.

Los diámetros pelvianos trasversales aumentan más que los anteroposteriores y el promontorio avanza, acentuando la concavidad sacra, el plano del estrecho superior forma con el plano horizontal suprapúbico un ángulo que paulatinamente alcanza su abertura normal de 60°. Las variaciones en las dimensiones de la pelvis determinan que ésta se presente aplanaada y en anteversión; además se modifican sus relaciones con el aparato genital, que ya a los 4 años se hace intrapelviano.

Progresivamente el tejido pelvisubperitoneal desarrolla sus formaciones ligamentosas y fasciales, que adquieren su estructura definitiva alrededor de los 17 años.

Con la increción hormonal ovárica durante la adolescencia, el cuerpo uterino alcanza un volumen cada vez mayor y predomina netamente sobre el cuello. La *anteversión pelviana* facilita la definitiva ubicación uterina, ayudada por la presión intraabdominal que se ejerce sobre su cara posterior, de tal manera

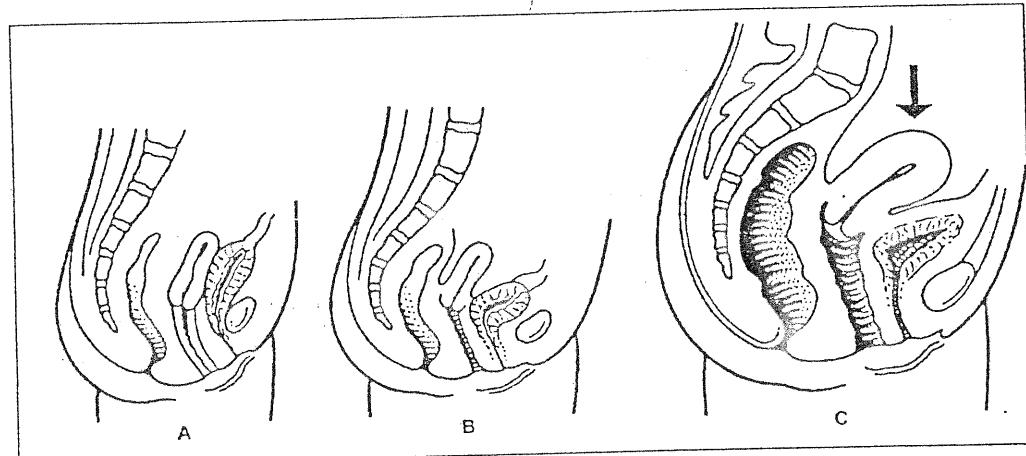


Fig. 26-1. Desarrollo de la pelvis y del aparato genital. A. Al nacimiento; B. en la infancia; C. en la mujer adulta.

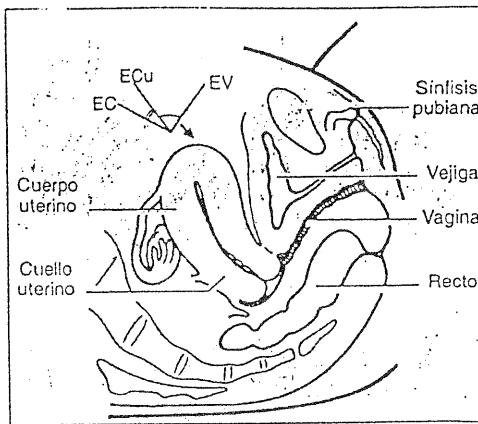


Fig. 26-2. Utero en la excavación. *EV*, Eje vaginal; *EC*, eje cervical; *ECu*, eje corporal uterino.

que el útero rota sobre un eje horizontal situado a nivel del istmo e inclina su cuerpo hacia adelante, mientras que el cuello, que se hallaba en el centro de la pelvis, se dirige hacia atrás. La cúpula vaginal, al acompañar en su desplazamiento al cuello, hace que la vagina, que se presentaba casi vertical en el nacimiento, se disponga ahora en dirección oblicua, de arriba a abajo y de atrás a adelante. Como consecuencia de estas sucesivas modificaciones sectoriales, se acentúa notablemente el ángulo uterovaginal y se forma el ángulo cervicocorporal uterino, estableciendo la anteverosflexión fisiológica, en cuyo mantenimiento interviene además el tono muscular del miometrio (fig. 26-2).

Recordemos la importancia de los parametros como elemento de suspensión del aparato genital y el papel que desempeñan los músculos del piso pélvico para su sostén, así como la contribución de los ligamentos anchos y redondos y las fascias en la estética del aparato genital. Es de considerar que este complejo aparato de fijación presenta un punto débil, el *hiato urogenital*, por donde pasan la uretra y la vagina; además, por la posición erecta del ser humano, la presión abdominal se ejerce en forma intensa y constante sobre las estructuras pélvicas.

Desplazamiento de los órganos genitales

El útero es el órgano del aparato genital femenino que sufre los desplazamientos más importantes. Para su estudio debemos tener presente las siguientes características que definen su ubicación normal en la pelvis: posición, versión y flexión.

1) *Posición*. Ocupa el centro de la excavación pélvica, su fondo alcanza o rebasa escasamente el plano del estrecho superior, mientras que el extremo

inferior del cérvix se halla a la altura del plano que pasa por las espinas ciáticas.

2) *Flexión*. Normalmente, el eje longitudinal del cuerpo uterino no sigue la misma dirección que el del cuello, sino que ambos se cruzan en el istmo formando un ángulo abierto hacia adelante de aproximadamente 100°. Este acodamiento constituye la anteflexión fisiológica.

3) *Versión*. Si consideramos la relación entre el eje longitudinal uterino y el de la pelvis, se comprueba que ambos se cruzan también a la altura del istmo uterino, de manera que el cuerpo de la matriz se sitúa en la hemipelvis anterior y el cuello en la posterior, o sea que el útero se encuentra en anteversión.

De esta manera, durante la época de la madurez sexual la matriz se halla en *anteverosflexión*. En la posmenopausia la atrofia uterina hace que se pierdan estas relaciones, y con frecuencia se observan retroversiones y descensos o prolapsos.

VARIEDADES DE DISTOPIAS UTERINAS

Para clasificarlas tomaremos en cuenta las tres características del útero ubicado normalmente:

1) Distopias de posición. Son llamadas también distopias por desalojo, porque casi siempre se deben a procesos tumorales o inflamatorios que desplazan al órgano en diversos sentidos (fig. 26-3).

a) *Anteposición*. En general es causada por un tumor ubicado en el Douglas o detrás del útero que lo empuja hacia la hemipelvis anterior.

b) *Retroposición*. Habitualmente es provocada por teratomas ováricos o por miomas subserosos desarrollados en la cara anterior del útero, que lo llevan a ocupar la hemipelvis posterior.

c) *Lateroposiciones* (dextroposición o sinistroposición). La desviación uterina a la derecha o izquierda de la línea media de la pelvis es producida casi siempre por tumores o fletones del ligamento ancho opuesto (fig. 26-4).

d) *Elevación*. Ocurre cuando algún proceso patológico ubicado debajo del istmo uterino lleva a la matriz a ocupar un lugar por encima del estrecho superior de la pelvis; por ejemplo: miomas cervicales, hematocolpos por ginatresia.

e) *Descenso o prolapo*. Es la variedad que se observa con mucha mayor frecuencia, al contrario de lo que ocurre con las anteriores; por tal motivo nos ocuparemos luego más extensamente de ella.

2) Distopias de versión. a) *Hiperanteversión*. Es una exageración de la inclinación normal del cuerpo uterino con conservación del ángulo de flexión.

b) *Retroversión*. El cuerpo uterino se desplaza hacia atrás, mientras que el cuello se orienta hacia la cara posterior del pubis. Con frecuencia se asocia la retroflexión y da lugar a la retroversoflexión uterina. Estas retrodesviaciones las trataremos también adelante.

c) *Lateroverversiones*. Pueden ser dextroversiones o sinistroversiones, según hacia el lado donde se inclina el cuerpo uterino.

3) *Distopias de flexión*. Son las provocadas por la acentuación de los ángulos cervicocorporales; de ahí su denominación de hiperanteflexión, retroflexión y lateroflexión (dextroflexión o sinistroflexión).

En la hiperanteflexión (fig. 26-5) el ángulo anterocervicocorporal es menor de 90° (útero "en anzuelo"), y la matriz es con frecuencia dura, pequeña y poco móvil a causa de su desarrollo incompleto; por tal motivo, se asocia corrientemente con otras manifestaciones de la hipoplasia genital, la cual a su vez es la resultante de una insuficiencia de la función trófica del ovario. En estos casos es común la dismenorrea dolorosa (posiblemente por estrechez del orificio interno del cuello y la congestión sanguínea premenstrual en un órgano poco extensible), la hipermenorrea, a veces la hipomenorrea (por la mala dinámica uterina o pobre desarrollo vascular) y los trastornos de la fertilidad.

Otras distopias. Son muy poco frecuentes; por lo general están relacionadas con el estado grávidopuerperal y en algún caso con desarrollos tumorales. Cabe mencionar:

- La *rotación* del útero (en su totalidad) sobre su eje longitudinal.
- La *torsión* uterina. El cuello queda fijo y rota sobre el istmo.
- La *inversión del fondo de la matriz*. En realidad es una forma rara de prolusión en el cual sólo desciende el cuerpo uterino evertido.

Retrodesviaciones

Este término comprende la retroflexión, la retroversión y la retroversoflexión.

Clasificación

Según la *posición del fondo uterino* (fig. 26-6) las retrodesviaciones pueden ser de:

Primer grado, cuando éste se encuentra dirigido hacia arriba, por delante del promontorio.

Segundo grado (o posición intermedia), si el fondo se orienta hacia el promontorio.

Tercer grado, cuando se lo halla debajo del promontorio, frente a la excavación sacra.

Si se trata de retroversiones, el cuello se orienta hacia el tercio inferior de la cara posterior de la vagina en las de primer grado, en la dirección del eje vaginal en las de segundo grado y hacia la pared anterior vaginal en las de tercer grado (fig. 26-7).

Además de la clasificación que acabamos de mencionar, se tomará también en cuenta si el cuerpo uterino es desplazable o no, es decir, si la retrodesviación es *móvil* o *fija* (fig. 26-8).

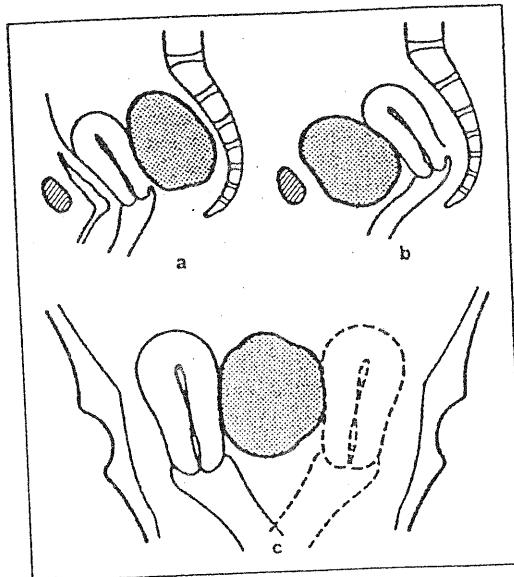


Fig. 26-3. Distopias de posición. a, Anteposición uterina; b, retroposición; c, lateroposiciones.

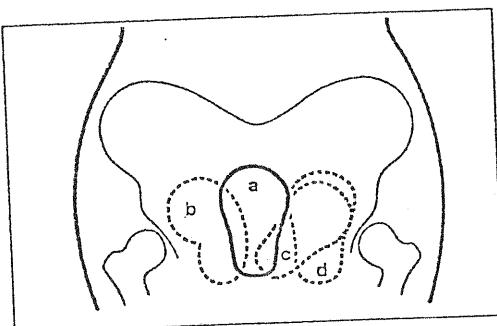


Fig. 26-4. Distopias laterales.

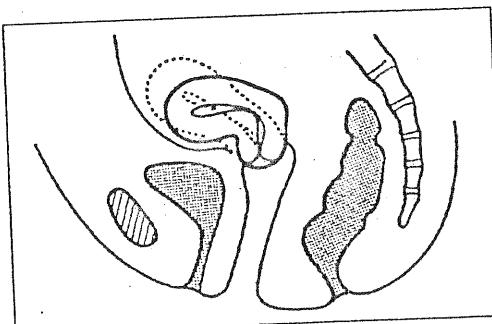


Fig. 26-5. Hiperanteflexión.

Etiopatogenia

Las causas de las retrodesviaciones son variadas.

a) En las mujeres de hábito asténico los medios de fijación uterina son deficientes; los ligamentos redondos al perder su tonicidad permiten el desplazamiento del cuerpo uterino, y lo mismo ocurre con los ligamentos uterosacros respecto del cuello. A esto se suma la hipotonía uterina como factor coadyuvante en la alteración de la estética de la matriz.

b) El puerperio favorece la distopia uterina; a la relajación de las paredes abdominales se suman lesiones posparto de los elementos de fijación uterinos, el peso de un útero mal involucionado y la prolongada permanencia en decúbito supino. La estasis venosa consecutiva al acodamiento de los vasos tiende a mantener el útero en posición viciosa.

c) En algunas circunstancias, particularmente tratándose de retroflexiones, su causa radica en la *hipoplasia genital*; la pelvis no bascula hacia adelan-

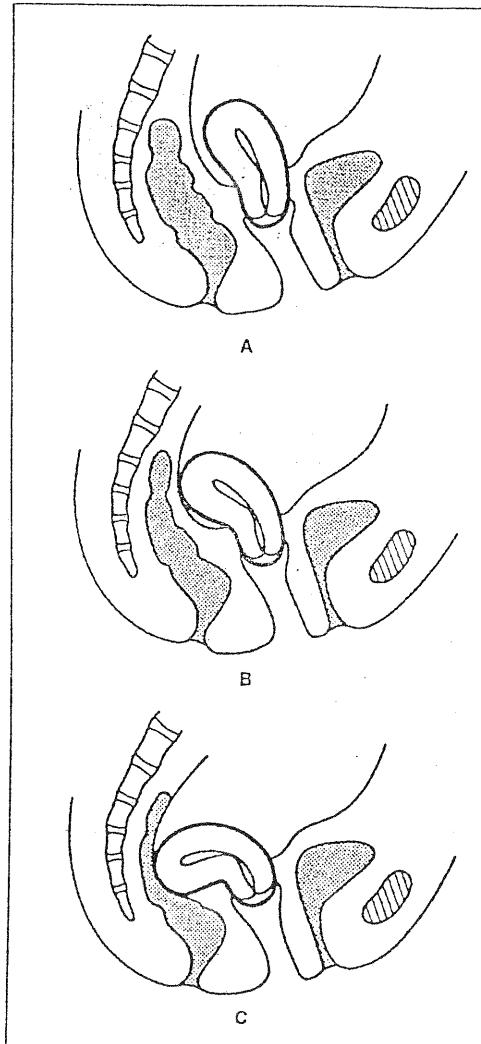


Fig. 26-6. Retrodesviaciones. A, De primer grado; B, de segundo grado; C, de tercer grado.

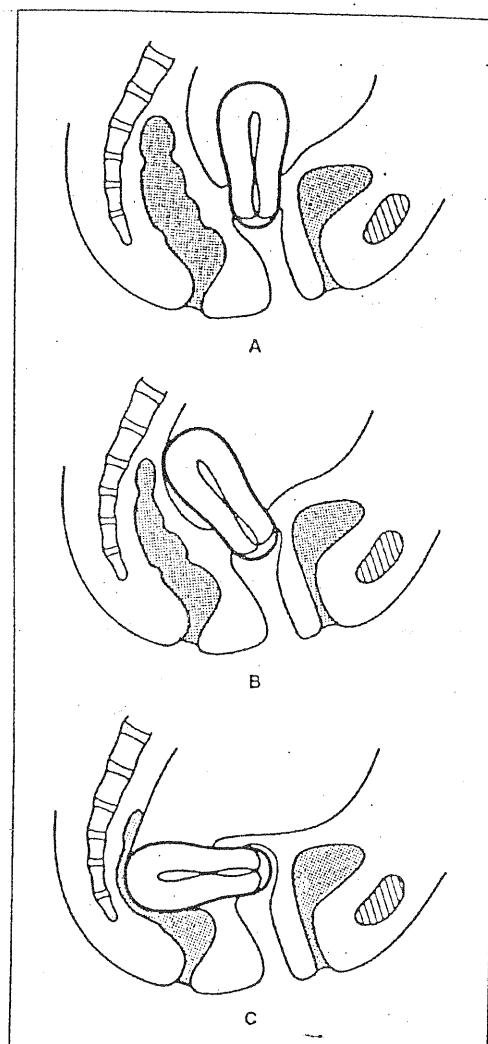


Fig. 26-7. Retroversiones. A, De primer grado; B, de segundo grado; C, de tercer grado.

te, o sea que permanece en un plano próximo al horizontal; la vagina estrecha y corta retiene el cuello en su eje, mientras que el cuerpo es llevado hacia atrás por la presión abdominal ejercida sobre la cara anterior uterina.

d) En ocasiones poco frecuentes, *tumores pelvianos* desarrollados o aplicados sobre la cara anterior del útero lo vuelcan hacia atrás; otras veces, afecciones inflamatorias (pelviperitonitis, anexitis, arame-tritis anterior, etc.) o endometrosis externa con su secuela de *adherencias* mantienen al útero fijado en posiciones anómalas.

Sintomatología

Las retrodesviaciones raramente producen molestias cuando son móviles; *la mayoría son asintomáticas*. En un número reducido de casos los síntomas se deben a afecciones coincidentes, más que a la retrodesviación por sí misma, aunque tal vez sean acentuados por ésta.

a) *Hipermenorrea*. Se debe a insuficiencia mio-metrial o a un entorpecimiento de la circulación venosa pelviana.

b) *Dismenorrea dolorosa*. Es determinada por hipoplasia uterina o afecciones asociadas, raramente por dificultades en la evacuación de la sangre menstrual a causa del excesivo acodamiento del ángulo cervicocorporal.

c) La *infertilidad* y la *dispareunia*, que fueran atribuidas a retrofijaciones, son probablemente consecutivas a trastornos del desarrollo del aparato genital.

Los *dolores pelvianos crónicos* suelen ser de difícil interpretación. La sensación dolorosa retropubiana se propaga a la región sacrolumbar, a las ingles y fosas ilíacas o a la raíz de los muslos. Cuando el examen permite descartar la existencia de lesiones inflamatorias crónicas de los anexos o afecciones de las articulaciones vertebrales, se debe pensar en el cuadro de congestión pelviana o en alteraciones de la estética abdominopelviana. En estos casos, la retrodesviación puede acentuar los dolores, pero casi nunca es la causa determinante.

d) La retrodesviación *no suele afectar al embarazo*. Pasado el tercer mes, el útero sale de su situación y prosigue normalmente su desarrollo.

En muy contadas ocasiones el útero grávido queda confinado en la pelvis (*incarceración* del útero grávido), comprime a la uretra contra la sínfisis pubiana y provoca la retención aguda de orina y luego graves lesiones de la mucosa vesical; más raramente ocurren complicaciones del tránsito intestinal. La muerte fetal es su consecuencia cuando no se interviene oportunamente.

Si bajo anestesia general no se puede liberar de su situación con las maniobras habituales de reposición uterina, debe recurrirse a la laparoto-

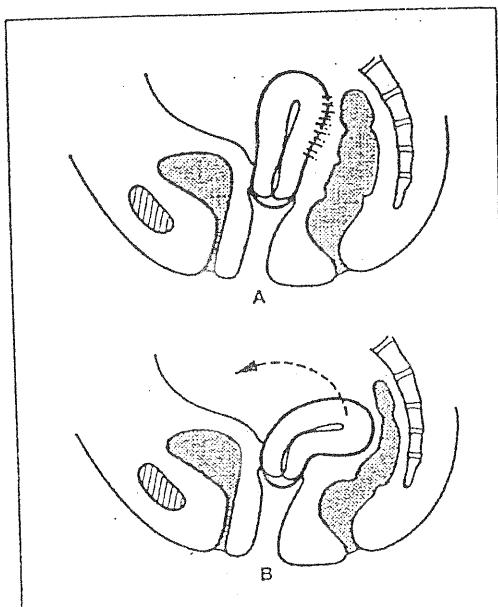


Fig. 26-8. A, Retroversión fija; B, retroflexión móvil.

mía y eliminar los obstáculos que lo tienen fijado.

e) Los síntomas de *compresión de órganos vecinos* (disuria, polaquiuria, tenesmo, sensación de plenitud rectal, constipación, etc.) sólo se comprueban en raros casos de retroversión acentuada.

Diagnóstico

Con frecuencia el diagnóstico se efectúa casualmente en un examen ginecológico de rutina, puesto que las retrodesviaciones, como ya hemos visto, *no provocan por lo general trastornos importantes*.

El diagnóstico habitualmente es fácil y se hace al comprobar en el examen manual que a través del fórmix anterior de la vagina no se reconoce el fondo uterino y si en el fórmix posterior, aunque en las retrodesviaciones de segundo grado es difícil su individualización (fig. 26-9).

En las mujeres obesas o en las que por su temperamento nervioso ofrecen resistencia al examen, la posición del cuello facilita mucho el diagnóstico, especialmente en las retroversiones. En estos casos la histerometría presta valiosa ayuda al precisar la dirección de la cavidad uterina.

El diagnóstico diferencial puede plantearse con tumores que ocupen el Douglas (miomas uterinos, tumores ováricos, hematoceles, etc.).

Si el intento de movilización uterina provoca fuerte dolor, es muy probable que se trate de una retrodesviación fija.

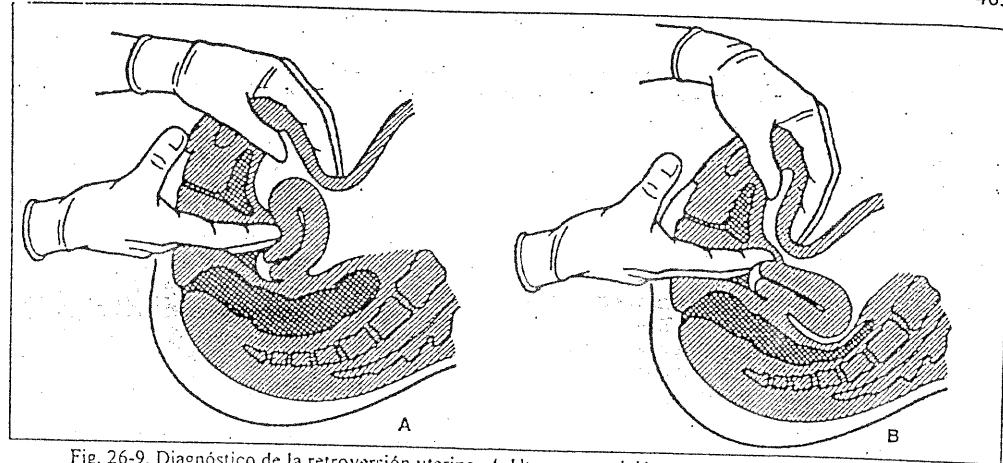


Fig. 26-9. Diagnóstico de la retroversión uterina. A, Utero en posición normal; B, útero en retroversión.

En caso de duda acerca de si las molestias dependen de la retrodesviación o no, se puede recurrir a la *prueba del pesario*, para lo cual se coloca la matriz en posición normal utilizando una de las maniobras que describiremos a continuación y luego se aplica un pesario (véase más adelante), que se deja cuatro a seis semanas; si con éste desaparecen los trastornos, se deberá aceptar que son provocados por la posición viciosa del útero.

Cuando la matriz no está fijada por adherencia es posible reponerla transitoriamente en su posición normal mediante la *maniobra de Schultze*. Consiste en levantar el cuerpo del útero introduciendo profundamente dos dedos en el fórnix vaginal posterior, y luego, con la mano libre, deprimir fuertemente el hipogastrio para llevar el fondo uterino hacia adelante, en tanto que los dedos colocados en la vagina, trasladados ahora al fórnix anterior, empujan al cuello desplazándolo hacia atrás.

También se puede recurrir a la *maniobra de Küstner*, que se realiza tomando con una pinza de garfios el labio anterior del cuello, que se tracciona en la dirección del eje vaginal; después con dos dedos de la otra mano colocados en el fórnix vaginal posterior se eleva al cuerpo uterino en dirección del promontorio, mientras que con la pinza se impulsa al cuello hacia el sacro (fig. 26-10).

Tratamiento

Hasta hace pocas décadas se había atribuido a las retrodesviaciones numerosos trastornos, y su diagnóstico era seguido casi siempre de la intervención quirúrgica. Hoy se piensa de manera diferente.

Las retrodesviaciones asintomáticas no requieren tratamiento alguno. A las pacientes aprensivas no conviene ni siquiera informarlas de la posición de su matriz para no crearles preocupaciones inútiles.

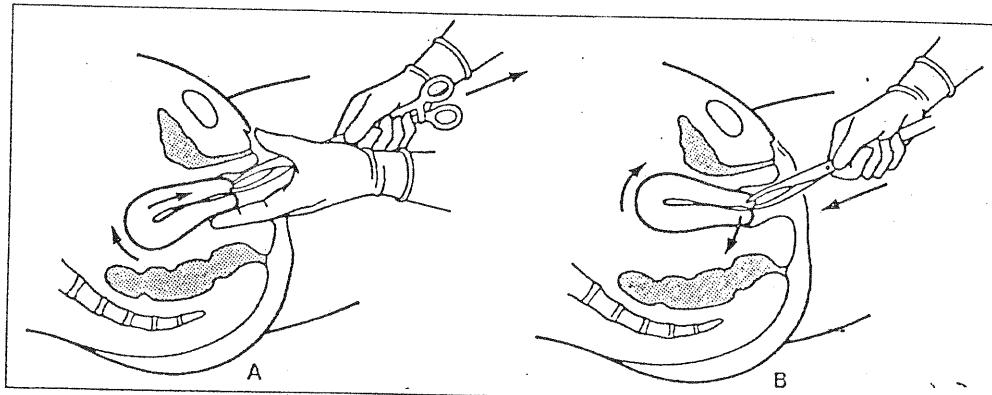


Fig. 26-10. Maniobra de Küstner.

Cuando la sintomatología puede ser atribuida a la retrodesviación, se debe recordar que ésta es casi siempre consecuencia de la *debilidad constitucional* de los tejidos muscular y conjuntivo, responsables de alteraciones de la estética abdominopelviana, de manera que la terapéutica debe dirigirse a *corregir primero ese estado*, con lo cual muchas molestias se atenuarán o desaparecerán. La pared abdominal debe recuperar su tono y el panículo adiposo reducirse convenientemente. Para ello se indicarán ejercicios adecuados, curas de adelgazamiento bien controladas, masajes según las circunstancias, etc. En las retrodesviaciones fijas es más importante el tratamiento de la patología agregada (por lo general procesos inflamatorios crónicos) que el de la distopia.

Cuando la hipoplasia genital está en juego se tratará de desarrollar la matriz por *medios hormonales* (seudoe embarazo).

Si con el tratamiento médico no se obtiene éxito, se procederá a la intervención quirúrgica. El número de técnicas ideadas es muy grande, pero la mayoría fueron abandonadas por antifisiológicas. Para su elección se debe tomar en cuenta la edad de la paciente y el deseo de futuras gestaciones (esto último crea serias dificultades).

Según las características de las técnicas, se las puede clasificar en:

1) Pexias. a) *Histeropexias*. Fijan el istmo o el cuerpo uterino (o ambos) a la pared abdominal. Tienen el inconveniente de no ser utilizables en mujeres que pueden concebir, debilitan por fuerte tracción los ligamentos uterosacros y abren excesivamente el Douglas, con el peligro de futuros enteroces.

b) *Ligamentopexias*. Son las más usadas corrientemente. La posición del útero se corrige por la fijación de sus ligamentos. Referiremos las dos técnicas más usadas en nuestro medio: *Operación de Doloris-Caballero* (véase Operaciones ginecológicas). Efectuada la laparotomía mediana infraumbilical o la transversal de Pfannenstiel, se diseca el músculo recto anterior del abdomen separándolo de la aponeurosis que lo cubre hasta llegar a su borde externo. Allí, con una pinza de Kocher cerrada, se perfora la fascia trasversal y el peritoneo; con la misma pinza se toma el ligamento redondo de ese lado a unos 4-5 cm de la inserción uterina y por tracción se lo pasa por la brecha efectuada. Se repite la maniobra en el otro lado y se suturan los ligamentos entre sí en la línea media por delante del plano muscular de ambos rectos. Cuando los ligamentos son cortos, se los fija directamente a la pared abdominal. Esta operación proporciona resultados bastante seguros, pero tiene sus inconvenientes. En efecto, puede causar dolores, trastornos urinarios y obstrucción intestinal por introducción de una asa en el breve espacio entre la pared abdominal y el útero.

La *Operación de Baldy-Webster* es otro procedimiento muy empleado, que se efectúa pasando los

ligamentos redondos por sendos ojales hechos a cada lado del útero, en la zona avascular del ligamento ancho, debajo del ligamento uteroovárico, y luego suturándolos entre sí en la cara posterior del útero.

c) *Peritoneales*. Se incide el peritoneo vesicouterino y se lo fija en el fondo de la matriz (Pestalozza). Este procedimiento se emplea como complemento de otras técnicas (Hoehne: acortamiento de los ligamentos redondos y uterosacros más pexia peritoneal).

2) Acortamiento de ligamentos. El de los ligamentos redondos se puede hacer por sección y sutura de los cabos acoplados en forma de doble caño de escopeta, o efectuando plegaduras en los ligamentos uterosacros y redondos, etcétera.

3) Cierre del Douglas. Mediante puntos de sutura se bloquea la entrada del fondo del saco de Douglas. Se puede acompañar con el fruncimiento de los ligamentos uterosacros y su sutura a la cara posterior del útero, con lo que se lleva el cérvix hacia atrás.

PROLAPSO GENITAL

El desplazamiento de órganos pelvianos hacia abajo, en dirección de la vulva, se denomina *descenso o prolapo*. En realidad, estos nombres significan lo mismo y sirven para expresar el grado de distopia. Se denomina *descenso* al desplazamiento del útero, de la vagina o de ambos, sin que sus partes sobresalgan del introito; si el descenso se acentúa y parte o la totalidad de los órganos genitales se exteriorizan sobresaliendo de la vulva, se lo llama *prolapo*. Es decir que la distopia genital en sentido vertical comienza como descenso y paulatinamente llega a ser un prolapo (en la práctica sólo se emplea este último término). Este proceso debe ser considerado como una *hernia producida a través del hiato urogenital*, punto débil por naturaleza del piso pelviano.

Etiopatogenia

Cuando los medios de fijación del aparato genital son insuficientes, la consecuencia es el prolapo en algunas de sus formas.

Su deficiencia puede ser *congénita*, como se comprueba en pacientes asténicas o hipoplásicas que, siendo vírgenes o nulíparas, tienen prolapsos. Indudablemente las lesiones más importantes son producidas por los *partos*. El estiramiento excesivo de los ligamentos uterinos provoca la destrucción de fibras elásticas, que son remplazadas por fibras conectivas cicatrizales. La cabeza fetal durante el período expulsivo distiende al máximo los fascículos musculares de los elevadores del ano, y cuando su progresión es demorada, especialmente en los planos inferiores, provoca por isquemia lesiones irreversibles en esos músculos y los tejidos vecinos.

Los músculos perineales pueden sufrir desgarros que, a pesar de ser suturados correctamente, con-

ducen a la miosclerosis, consecutiva a pequeñas infecciones o trastornos circulatorios, o sea, a su debilidad funcional. Las cicatrices perineales indican que se ha lacerado la musculatura correspondiente.

Las fascias vaginales, que contribuyen grandemente a la estática de este órgano, son deterioradas con frecuencia durante las maniobras obstétricas bruscas, en especial las instrumentales.

El *puerperio* favorece el *prolapso* por el peso aumentado del útero, que es llevado a desplazarse hacia atrás, y por la laxitud de los tejidos, que permite la insinuación del útero a través de la vagina.

Cuando el aparato de fijación genital está dañado,cede progresivamente por efecto de la presión intra-abdominal que se ejerce en forma constante, pero sobre todo durante los esfuerzos físicos, tos, defecación, transporte de objetos pesados, etc. Su relajación altera la sinergia entre el diafragma torácico y el diafragma pelviano y el tonismo de los músculos abdominales.

A pesar de sus lesiones, el aparato de fijación puede mantener por un tiempo, aunque sea en forma precaria, una relativa capacidad funcional, que se derrumba cuando se agrega el *déficit hormonal* del clímatero que afecta su tonicidad.

De tal manera en la producción del prolalpo genital se deben considerar *diversas* causas, que casi siempre intervienen mancomunadamente:

a) *El factor constitucional* (debilidad del mesenquima), que explica el prolalpo virginal o de la mujer nulipara; en todos los demás casos es un factor predisponente.

b) *El factor traumático*, de preferencia el de carácter obstétrico, que se reconoce en los antecedentes de la mayoría de las pacientes (partos distóxicos, fórceps, etc.), aunque por sí solo no actúa, excepto en casos extremos. Muchas multíparas no tienen prolapsos.

También las intervenciones quirúrgicas ginecológicas (histerectomía total) pueden actuar como pre-disponentes en ciertas formas de prolalpo (douglascele, prolalpo de la bóveda vaginal).

c) *El déficit de la función trófica* del ovario debilita las estructuras que conforman el aparato de fijación genital; por tal motivo, un descenso que se insinúa en la premenopausia se desarrolla acentuadamente durante la posmenopausia.

Desde el punto de vista del trofismo, algunas lesiones neurológicas congénitas o adquiridas, al trastornar la inervación muscular pelviana, participan en la producción del prolalpo (excepcional).

Tomando en cuenta la predominancia de los factores etiológicos, se pueden diferenciar tres formas anatomo-clínicas, que condicionan a su vez distintos tratamientos:

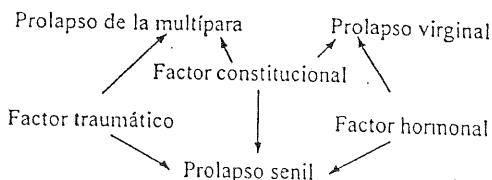
a) **Prolalpo virginal.** Se observa en vírgenes o nulíparas. Habitualmente es un histerocele; el útero

desciende hasta la vulva o más allá, y en la mujer virgen dilata el himen hasta hacerlo irreconocible. Intervienen en su producción la hipoplasia del rectículo uterino y a menudo la insuficiencia trófica del ovario.

b) **Prolalpo de la mujer adulta o de las multíparas.** Es la más frecuente de las formas clínicas; la mayoría de las veces está constituido por un cistocele, un discreto histerocele y un rectocele bajo. El factor de mayor importancia es el traumatismo obstétrico.

c) **Prolalpo senil.** Es una distopia total (histerorectocistocele) ocasionada por la atrofia posmenopáusica del aparato de fijación, acentuada por antiguos traumatismos obstétricos.

A continuación se resume en un esquema lo que acabamos de decir:



Variedades de prolalpo

Según la participación anatómica en el proceso, se reconocen diversos tipos de prolalpo, que tienen las denominaciones siguientes:

Histerocele. Prolalpo del útero.

Colpocele anterior o posterior. Prolalpo de las paredes anterior o posterior de la vagina. El primero es discutido.

Colpocistocele. Prolalpo de la pared vaginal anterior acompañada del descenso de la vejiga y a veces de la uretra. Comúnmente se lo designa "cistocele" (fig. 26-11).

Colporrectocele. Prolalpo de la pared vaginal, seguido por el de la pared anterior del recto. La denominación habitual es de "rectocele" (fig. 26-12).

Douglascele (fig. 26-13). Hernia del fondo de saco posterior, también llamado *elitrocele*. La hernia del fondo de saco vesicouterino es excepcional.

Estas variedades de prolalpo casi siempre se hallan asociadas:

Rectocistocele (figs. 26-14 y 26-15), histerocele y cistocele (fig. 26-16); histerocele y rectocistocele (prolalpo total) (fig. 26-17).

Por otra parte, según la magnitud del descenso vaginal, se clasifica a los prolapsos en tres grados, para lo cual se toma como punto de referencia al introito vaginal:

Primer grado. Si el descenso es poco acentuado y con el esfuerzo de pujar los órganos llegan, cuando más, hasta el introito.

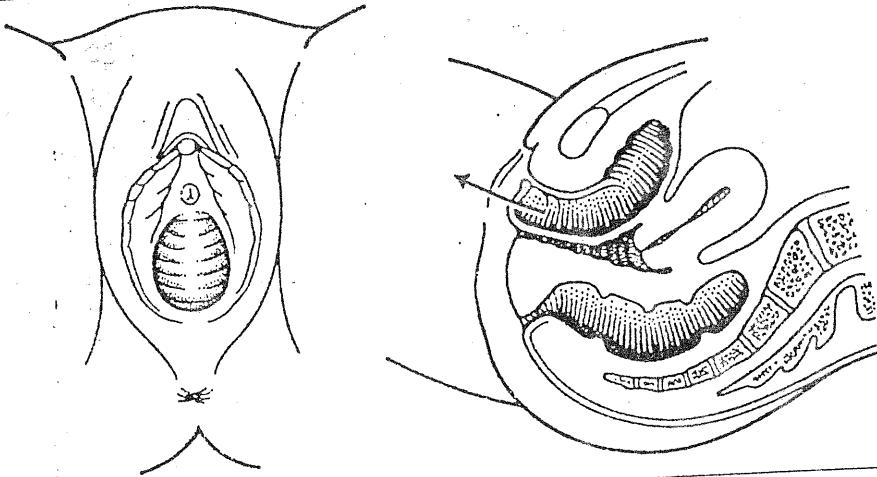


Fig. 26-11. Colpcistocèle.

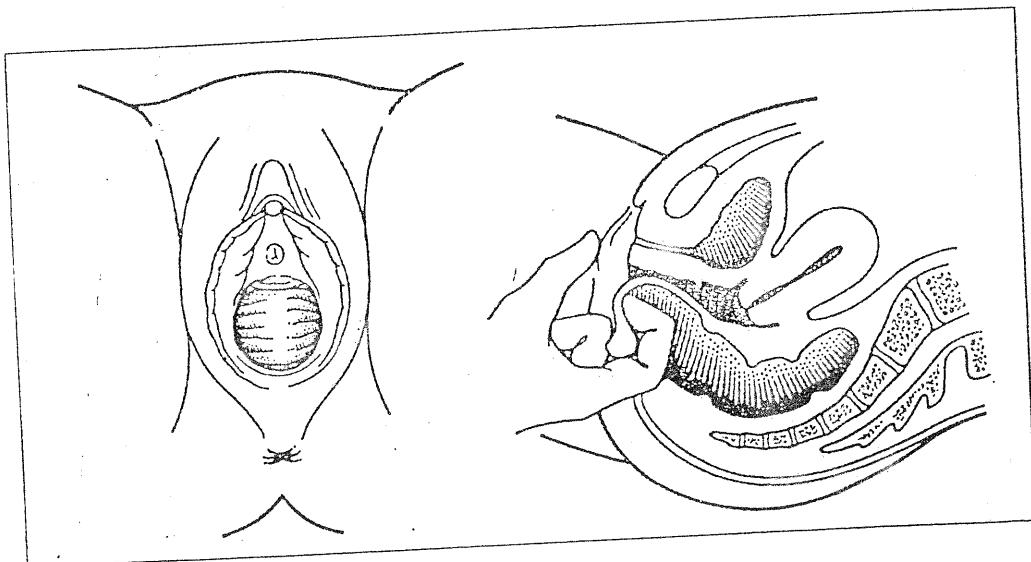


Fig. 26-12. Colporrectocele. Exploración rectal.

Segundo grado. Cuando durante el esfuerzo, el órgano o los órganos descendidos *sobreponen* el introito.

Tercer grado. Si los órganos se hallan exteriorizados espontáneamente.

Patogenia

Los diversos tipos de prollapso dependen de la localización de las lesiones sufridas por el aparato de fijación de los genitales, que lo incapacitan por tales

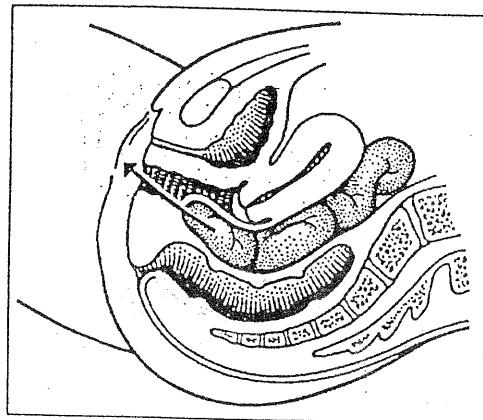


Fig. 26-13. Hernia del fondo de saco vaginal posterior. Enterocèle o douglascele.

motivos para soportar eficientemente la presión abdominal.

Colpocistocele. En estas circunstancias se encuentran lesionados los ligamentos pubovesicouterinos (parametrio anterior o menojos anteriores del retináculo uterino) y la fascia vaginal anterior o vesicouterina, dañados casi siempre durante el trabajo de parto por el descenso de la cabeza fetal.

Cuando la lesión radica en la porción pubovesical del parametrio anterior, el prollapso de la pared vaginal puede ser completo, acompañado por el descenso de la uretra y vejiga; si ocurre en la porción posterior, vesicouterina, la distopia puede consistir en un

colpocistocele alto. La fascia vaginal anterior es más firme que la posterior y, por lo tanto, arrastra más fácilmente a la vejiga, uno de los motivos que explica la mayor frecuencia del cistocele que del rectocele. El cistocele se asocia frecuentemente con el histerocele.

Cuando la fijación de la uretra es débil o se ha perdido, la insuficiencia de su mecanismo esfinteriano ocasiona la incontinencia de esfuerzo; en cambio, si la fijación es buena, la incontinencia urinaria suele no ocurrir a pesar de que el cistocele sea grande.

Colporrectocele. La lesión principal reside en la fascia rectovaginal y la cuña perineal. La presión de la pared anterior del recto durante la defecación impulsa a la pared posterior de la vagina hacia adelante. Cuando la protrusión rectal es alta, situada en el tercio medio de la vagina, el rectocele se presenta por debajo del elevador del ano y por encima de la cuña perineal, mientras que si esta última ha sido vulnerada, el rectocele es bajo, ubicado en el tercio inferior de la vagina.

El rectocele casi siempre es menos pronunciado que el cistocele.

Rectocistocele. Es una combinación frecuente como resultado del prolápso rectal y vesical.

Histerocele. Para que se produzca el prolápso uterino es necesario que el útero se encuentre previamente en retroflexión. El histerocele puro es: muy raro y responde a un debilitamiento del retículo uterino (fig. 26-18). El prolápso del útero es prácticamente siempre uterovaginal, que a su vez puede ser parcial o total, rebasando en esta última circunstancia el introito vaginal (fig. 26-19).

El prolápso completo, que tarda años en desarro-

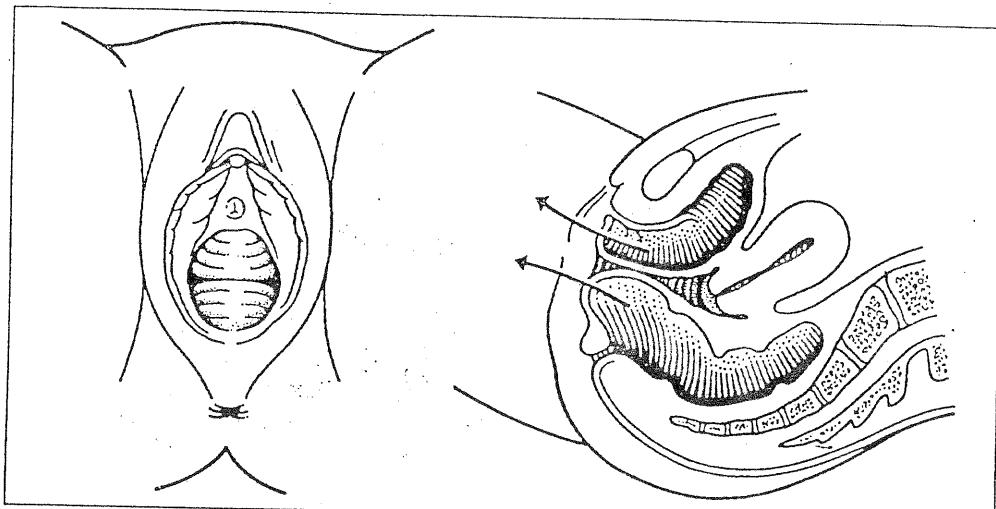


Fig. 26-14. Rectocistocele.

llarse, responde a un aflojamiento de todos los elementos del aparato fijador; la vejiga desciende por debajo del meato uretral y se halla en algunos casos totalmente en el saco herniario.

Elongación del cuello uterino. La presión abdominal ejercida sobre el cuerpo del útero en retroflexión lo aplica contra el plano muscular de los elevadores. En cambio, en el hiato urogenital el cérvix junto con la vejiga y el recto son empujados hacia fuera por la falta de un sostén adecuado. Como consecuencia, el cuello hipertrofiado por congestión pasiva sufre poco a poco un alargamiento que lo lleva a veces a aflorar en el introito vaginal, hecho que se reconoce fácilmente mediante la histerometría, que puede alcanzar en lo que respecta al cuello los 6-7 cm (fig. 26-20).

En los prolapsos uterinos de segundo y tercer grado, preferentemente en estos últimos, suelen producirse ulceraciones tróficas, planas, de bordes netos acompañadas de flujo sanguinolento, o lesiones traumáticas provocadas por el roce con la ropa interior.

La asociación del prollapso uterino con el cáncer cervical es de *rara observación*.

Hernias de los fondos de saco anterior y posterior. En la hernia vesicouterina el saco hará proclividad en el fórnix vaginal anterior (es poco frecuente). La hernia del fondo de saco posterior, llamada *hernia del Douglas, douglascele, enterocele o elictrocele*, desplaza la cara posterior de la vagina interponiéndose entre ésta y el recto; el saco herniario está ocupado por asas intestinales.

La producción de esta hernia se halla favorecida por un Douglas anormalmente profundo de origen

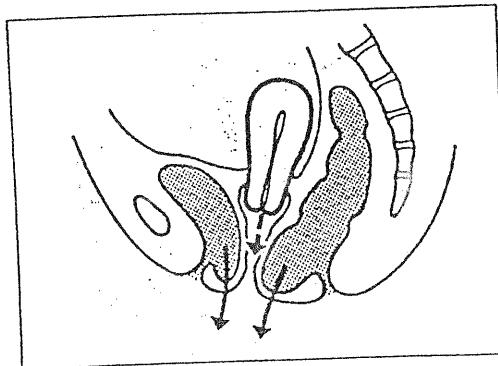


Fig. 26-15. Rectocistocele y discreto descenso uterino en retroversión.

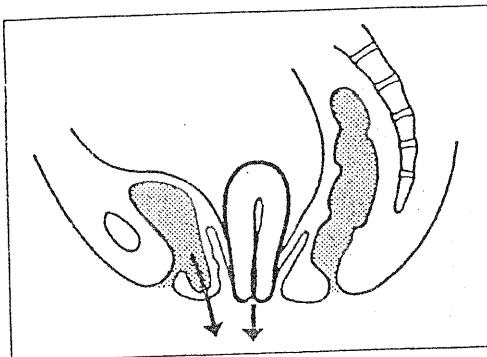


Fig. 26-16. Cistocele e histerocele.

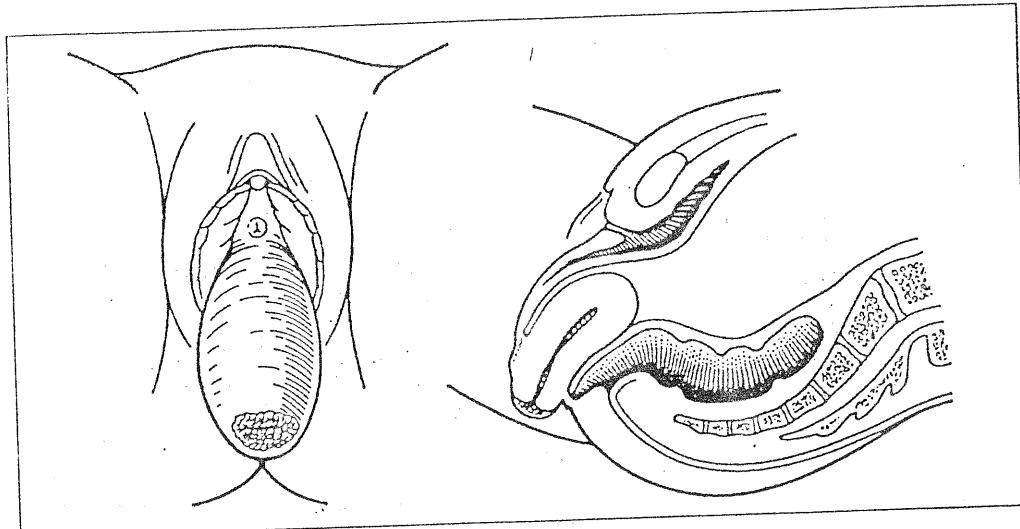


Fig. 26-17. Prolapso total (histerocele y rectocistocele).

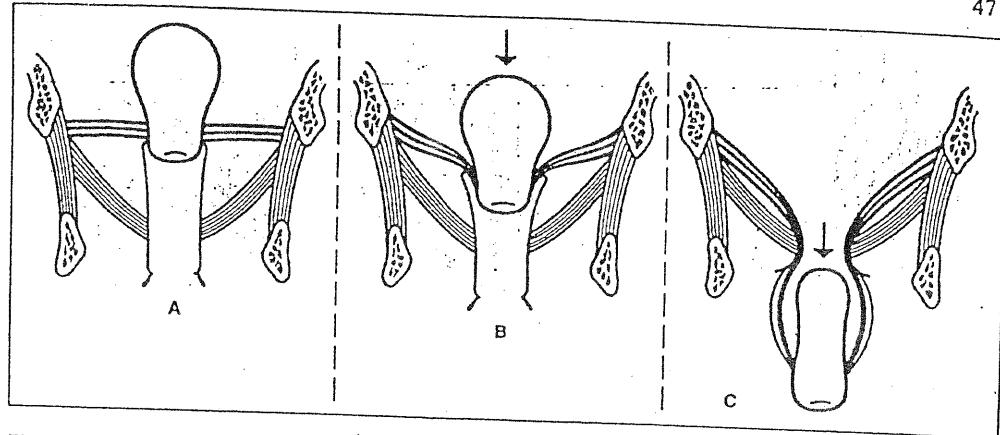


Fig. 26-18. Esquema del desarrollo de un histerocele. A, Medios de fijación normales; B, relajación de los ligamientos cardinales, descenso del útero en la vagina; C, histerocele en su etapa final.

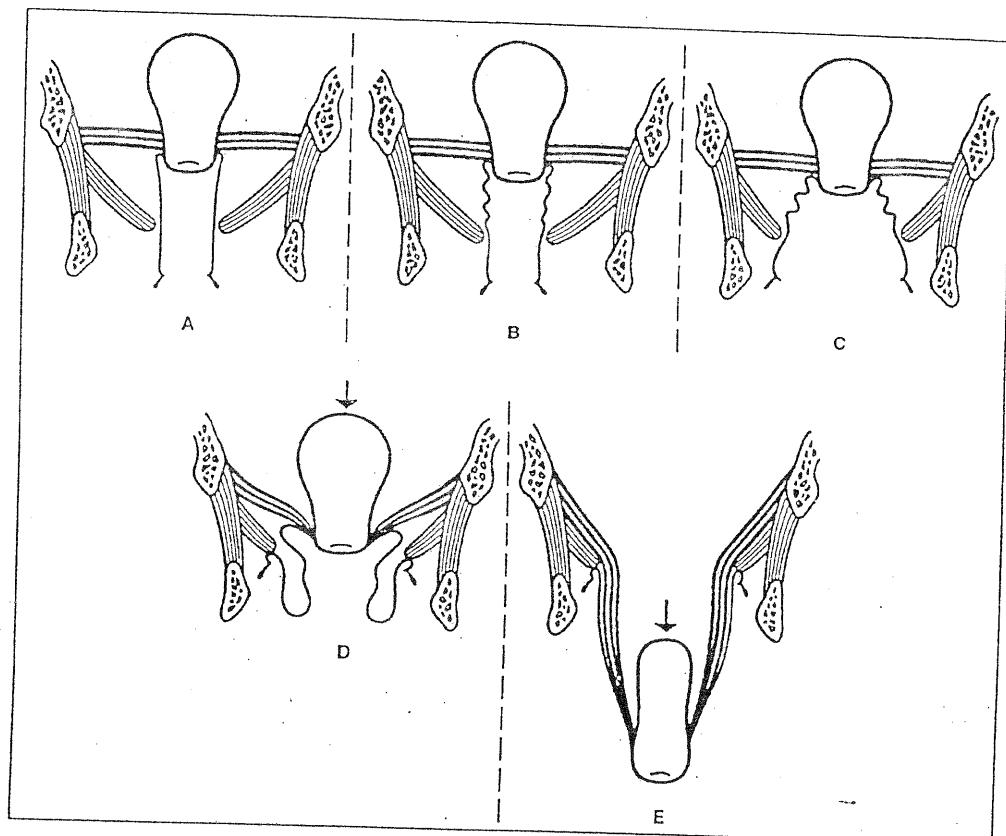


Fig. 26-19. Esquema de las lesiones causales del histerocele. A, Aparato de fijación normal; B, lesión de la fascia vaginal, parametros intactos; C, lesión del aparato de sostén, parametros normales; D, lesión del aparato de suspensión y sostén, prolапso uterovaginal; E, lesión más acentuada, prolапso uterovaginal.

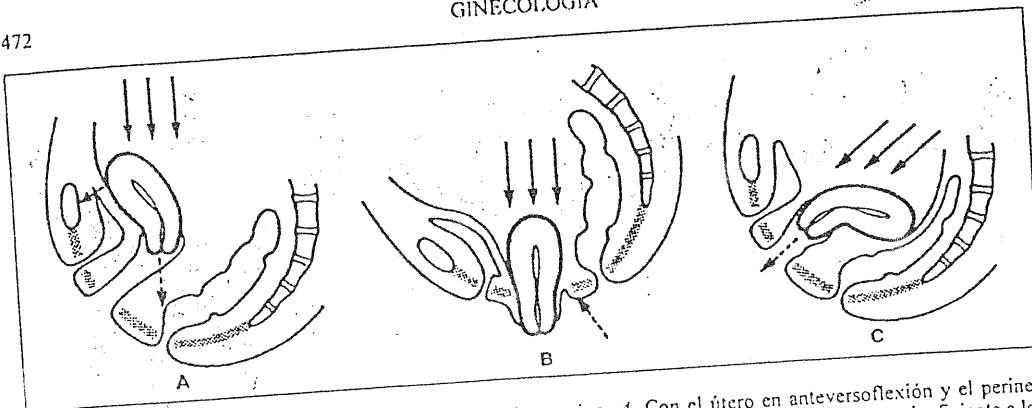


Fig. 26-20. Esquema de prolapsos y elongación del cuello uterino. A, Con el útero en anteversoflexión y el perineo intacto no se produce el descenso uterino. B, La lesión de la cúnea perineal (de causa obstétrica) hace ineficiente a los elementos de sostén del aparato genital. La presión intraabdominal produce el descenso uterino. C, El cuerpo del útero en retroflexión se aplica contra el plano del elevador por la presión intraabdominal, la cual ejerce su acción sobre el cuello, elongándolo.

congénito o abierto excesivamente a consecuencia de intervenciones quirúrgicas (histerectomía total, algunas ligamentopexias, etc.), sobre todo en mujeres obesas o con visceroptosis; la presión abdominal sobre un tejido conectivo pelvisubperitoneal poco eficiente hace el resto. Las asas intestinales pueden interponerse entre las paredes vaginal y rectal. Con frecuencia la hernia de Douglas se acompaña de un rectocele.

Sintomatología

La manifestación más corriente es la *sensación de peso o de cuerpo extraño* en la región vulvar, que se hace más ostensible durante los esfuerzos.

Algunas pacientes tienen escasas molestias y sólo consultan porque advierten un abultamiento en la vulva al higienizarse o al observarse con un espejo.

A veces el prolusio se acompaña de sensaciones de tironeamiento en las regiones inguinales o de dolores indefinidos en la región sacrolumbar y en el abdomen inferior, probablemente por tracción de los medios de suspensión.

En caso de cistocelos, de preferencia cuando se asocia un uretrocele, son frecuentes los trastornos urinarios, de manera particular la incontinencia urinaria al esfuerzo, que se evidencia cuando aumenta la presión abdominal (tos, marcha rápida, levantamiento de objetos pesados, etc.); en cambio, cuando el cistocelo es alto, la incontinencia urinaria no es común.

En el prolusio vesical de mayores proporciones, si la porción retroureteral de la vejiga desciende adecuadamente, se forma un receso en el que permanece después de la micción cierta cantidad de orina residual, que en caso de infectarse, además de la cistitis, puede causar pielitis o pielonefritis.

En los histeroceles muy acentuados el desplazamiento de los parametros hace que los uréteres se acoden y determinen la dilatación de las vías urinarias superiores.

Los rectoceles abultados ocasionan trastornos defecatorios producidos por la dificultad de la evacuación de materias fecales (pujos, tenesmo). En estas circunstancias, como en el caso de cistocelos pronunciados, las pacientes suelen lograr la buena evacuación de los emuntorios mediante la reposición manual de las partes prolapsadas.

Diagnóstico

Es muy sencillo. Casi siempre los datos de la his-

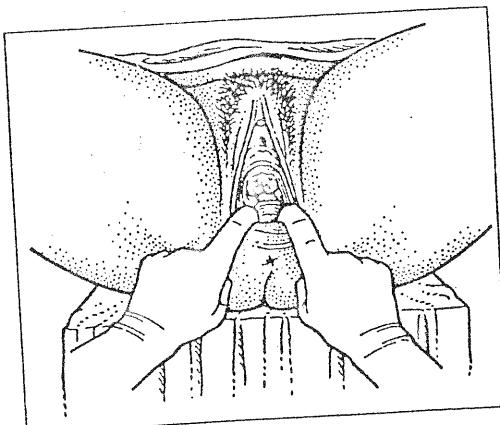


Fig. 26-21. Maniobra para poner de manifiesto el rectocele o cistocelo. Se deprime el perineo con los dedos y se hace pujar a la paciente.

toria clínica permiten el diagnóstico presuntivo, que se corrobora inmediatamente con el examen.

Para establecer la variedad y el grado de prolusión, una vez colocada la paciente en posición ginecológica, se la invita a pujar, con lo cual se comprobará la importancia de la protrusión de los órganos comprometidos (fig. 26-21). Cuando el prolusión no es acentuado, se pone de manifiesto al efectuar el tacto vaginal solicitando luego a la mujer que puje: si la matriz desciende, rechazarán hacia fuera los dedos que estaban aplicados contra el hocico de tenca. También el examen con el espéculo, o preferentemente con valvas, permitirá apreciar el descenso de las paredes vaginales o del cérvix uterino.

Para conocer la capacidad funcional de los medios de suspensión se toma el cuello con una pinza erina y se lo tracciona suavemente hacia el introito. En casos normales la maniobra se halla dificultada por una creciente resistencia, y al soltar la pinza, ésta es arrastrada por el cuello en sentido contrario; en cambio, cuando los ligamentos son débiles, el cuello uterino es fácilmente desplazable y su regresión es lenta o casi nula.

Si la pared anterior se abomba en la luz vaginal, lo corriente es que se acompañe de un descenso vesical o uretrovesical; para comprobar el grado de cistocele se introduce una sonda rígida en la vejiga, la cual muestra la dirección hacia abajo que sigue la uretra, en contraste con la dirección ascendente en casos normales.

El estado de mecanismo de cierre vesical se comprueba solicitando a la paciente un esfuerzo, el que se acompañará de la pérdida de orina si aquél es deficiente.

El descenso de la pared posterior suele asociarse a desgarros más o menos amplios del piso perineal, que se presenta acortado, con una altura de 1 a 2 cm. La participación del recto en este tipo de prolusión se investiga explorando la ampolla mediante el tacto rectal (fig. 26-12).

Si se plantea el diagnóstico diferencial con un quiste de la vagina o un divertículo de la uretra, se recordará que éstos no aumentan con el esfuerzo.

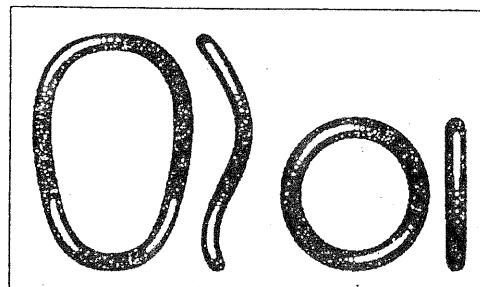


Fig. 26-22. Pesarios. A. de Hodge; B. de Mayer-Dumontpallier (frente y lateral).

Cuando el prolusión es total, se observa entre los labios vulvares la vagina evertida, en cuyo extremo inferior se halla el cuello uterino; el uretrrocistocele es prácticamente constante, y menos frecuente el rectocele. La mucosa vaginal exteriorizada se muestra seca, sin brillo, muchas veces con lesiones asociadas, y tiende a arrugarse cuando se intenta la reposición de los órganos prolapsados.

La hernia del Douglas se diagnostica por medio del tacto vaginal, que permite reconocer las asas intestinales en el saco herniado, especialmente al hacer toser a la paciente.

El estudio de la distopia se completará valorando la capacidad funcional de los músculos elevadores del ano. Para ello, una vez efectuado el tacto vaginal, antes de retirar los dedos se solicita a la enferma que intente contraer el ano; de esta manera se comprobará la calidad de la contracción y el tono muscular, así como la amplitud del hiato urogenital, datos importantes que se tomarán en cuenta cuando se decida la conducta por seguir.

Tratamiento

La correcta asistencia del parto, la reparación minuciosa de las lesiones que puede producir, así como el prudente reposo posparto, son medidas terapéuticas de carácter profiláctico destinadas a proteger los elementos responsables de la estática pélviana.

La gimnasia puerperal, ya iniciada durante el embarazo, es un buen coadyuvante, en particular si hay una relajación vulvoperineal pronunciada.

Cuando el prolusión se ha establecido, el tratamiento será conservador en contados casos y quirúrgico en la gran mayoría de ellos. El tratamiento conservador queda reservado para pacientes de edad avanzada o con afecciones que contraindican cualquier intervención quirúrgica, así como para aquellas que rechazan de plano la operación. En estas circunstancias se recurrirá a los *pesarios*, que aliviarán la sintomatología, pero no curarán la distopia.

Los pesarios son dispositivos que se introducen en la vagina y mantienen en su posición normal los órganos que habían descendido, para lo cual les sirven de apoyo los pilares de los músculos elevadores del ano.

Los pesarios se construyen con materiales diferentes y de forma y tamaño variados. Los más difundidos son los de Mayer-Dumontpallier, de forma anular, aconsejable para mujeres multiparas o ancianas, y el de Hodge, de forma ovalada con dos curvaturas, más anatómico, preferible para las nulíparas. Este dispositivo viene de distintos tamaños, numerados en cifras que indican la longitud en centímetros de su diámetro o de su eje mayor (fig. 26-22).

Para su aplicación la mujer estará acostada y en posición ginecológica, y se reducirá el prolusión. Si

se emplea el pesario anular, se lo comprime entre dos dedos para hacerle tomar una forma ovalada, no así si se usa el de Hodge, que ya presenta esa forma. Luego se lo introduce oblicuamente en la vagina, para evitar el meato uretral muy sensible, presionando sobre la horquilla vulvar, y se lo desliza girando hacia la derecha hasta alcanzar el fórnix posterior; el extremo opuesto se aloja detrás del pubis.

Una vez colocado el pesario, debe apoyar sobre los pilares de los elevadores para evitar su expulsión y mantener los órganos pélvicos en su situación normal; el útero debe permanecer en anteflexión, puesto que de lo contrario descenderá nuevamente. Para que su aplicación sea eficaz es menester que los pilares musculares no estén muy separados (fig. 26-23) y que la vagina no presente lesiones cicatrizales que impidan su buena adaptación. El tamaño del pesario debe ser el menor posible capaz de cumplir su cometido y suficientemente amplio como para impedir su expulsión. Si su ubicación ha sido correcta, la mujer no debe sentir molestia alguna, ni desprendérse de su sitio al realizar esfuerzos, caminar, defecar, orinar, etc. Un pesario mal aplicado o demasiado grande puede provocar retención urinaria por compresión uretral.

Después de su aplicación la paciente debe ser examinada la semana siguiente para comprobar su tolerancia. Si se observa alguna excoriación del epitelio vaginal, una vez extraído el pesario no se volverá a colocar hasta que las lesiones hayan curado y se utilizará otro más pequeño; se administrará estríol y se harán lavados o tópicos con sustancias cicatrizantes y antisépticas. Los pesarios se retirarán cada mes o mes y medio para su limpieza y se controlará el estado de la mucosa vaginal. Si se los deja abandonados a su suerte, pueden producir ulceraciones de decúbito y quedar luego incrustados en la pared vaginal por el proceso de cicatrización. En tales casos su extirpación, muy difícil, se hará operatoriamente, y es necesario a veces extraerlos fragmentados.

Como hemos mencionado en páginas anteriores, los pesarios pueden usarse además en otras distopias:

- Cuando se sospecha que los síntomas de la paciente con útero retrodesviado se deben a la distopia; la desaparición de la mayoría de las molestias después de su aplicación justifica una intervención quirúrgica.
- En el puerperio, cuando el útero mal involucionado tiene tendencia a la retroflexión.
- En caso de aborto habitual con útero en retroflexión, si otra causa no lo explica.

Tratamiento quirúrgico. Es el *tratamiento de elección*, el único que puede reparar las lesiones que condicionan las distopias (véase Operaciones ginecológicas).

Las técnicas propuestas son numerosas y se basan en los diversos conceptos que sobre la etiopatogenia

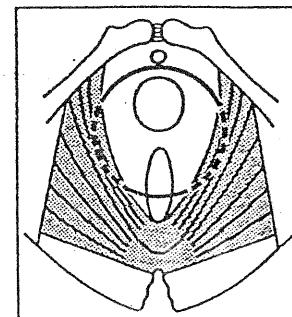


Fig. 26-23. El pesario una vez colocado se apoya en los pilares del elevador.

del prolapo tenían sus autores; así, mientras algunas escuelas daban suma importancia a los elementos de sostén y se preocuparon por la corrección de las alteraciones del piso pélvico, otras lo atribuyeron a los medios de suspensión y se empeñaron en la reparación de los componentes ligamentosos. En realidad, las lesiones responsables del prolapo se hallan en mayor o menor escala en cualquiera de las partes constituyentes del aparato que mantiene la estática pélvica, ya sea aislada o conjuntamente.

Antes de proyectar una intervención quirúrgica se tomarán en cuenta la edad de la paciente, la variedad y grado de prolapo, así como la coexistencia de otras lesiones asociadas. Es importante establecer la presencia de pólipos, fibromas, carcinomas del útero, etc.; asimismo se investigarán en el aparato urinario los procesos inflamatorios cuya sintomatología puede ser atribuida al prolapo, y en la región anoperitoneal, la concurrencia de desgarros, hemorroides, fistulas, etcétera.

Cuando la mujer está en condiciones de concebir y desea tener hijos, es prudente postergar la intervención quirúrgica, puesto que un nuevo parto por vías naturales dañaría considerablemente la plastia realizada. En la época de la madurez sexual es indispensable utilizar técnicas que no dificulten la práctica sexual. En cambio, en las mujeres ancianas las intervenciones serán más simples, pues las preocupaciones anteriores no existen, por tal motivo se prefieren las diversas colpocelesis (clausura de la vagina).

Decidida la intervención quirúrgica, además de los cuidados habituales se prestará particular atención en el preoperatorio al estado trófico de la vagina, sensiblemente disminuido en la mujer posmenopáusica. Para mejorarlo se administrarán estrógenos (de preferencia el estríol), por vía bucal o parenteral o por medio de óvulos que los contengan, durante la semana que precede a la operación.

Mientras tanto, se tratarán las infecciones vaginales o cutáneas, si existiesen. Se evitará la constipación administrando laxantes los días previos y un enema evacuante pocas horas antes de la corrección quirúrgica.

En caso de prolapo total es conveniente reducirlo

y luego indicarle a la paciente que permanezca en cama desde uno o dos días antes de la operación.

El cirujano intentará la restauración de los elementos dañados responsables del prolapsio y la reposición del útero en anteversión empleando procedimientos quirúrgicos aptos para resolver el problema (véase Operaciones ginecológicas). Sólo mencionaremos las técnicas más usadas en nuestro país.

La corrección del cistocele se efectúa mediante la *colpoplastia anterior*, que consiste en una colpotomía anterior y el despegamiento lateral de la mucosa, sección de los llamados "pilares" de la vejiga (pequeños ligamentos que la unen al istmo uterino), rechazo vesical y reducción del cistocele por medio de una o dos jaretas en la pared vesical. En caso de incontinencia urinaria se elegirá el procedimiento que convenga para su corrección. Luego se hace la reconstrucción de la fascia prevesical tomándola lo más lateralmente posible y suturándola en la línea media, y por fin la resección de la pared vaginal sobrante y la colporrafia.

En caso de rectocele se practicará la *colpoperi-neoplastia*, cuyos tiempos operatorios son: colpotomía posterior y disección de la mucosa vaginal separándola del recto, tratamiento de la fascia prerrrectal, reconocimiento de los pilares de los elevadores del ano y sutura de éstos en la línea media (miorrafia); resección en forma triangular de la mucosa vaginal sobrante y perineorrafia.

Cuando ésta presenta un douglascele, se debe llegar hasta el saco herniado, el cual será ligado y resecado. Se suturan los ligamentos uterosacros y se efectúan

túa la colpectomía. Casi siempre esta operación complementa la del rectocele.

El cistocele o rectocele aislado es raro; habitualmente se acompaña del descenso del útero (histero-rectocistocèle). En estos casos se emplea de preferencia la *Operación de Mc Donald-Fothergill* (o de Manchester), que tiene como característica la de fijar los parametrios (por sección o plegadura de éstos) a la cara anterior del istmo uterino; de tal manera, el útero es llevado hacia arriba y el istmo hacia atrás, con lo cual se corrige la retroversión uterina (fig. 26-24). La operación se inicia con la colpotomía vaginal anterior y se sigue con la amputación del cuello, el tratamiento ya citado de los parametrios y la corrección del rectocele.

También se puede recurrir a la *operación de Halban*, que corrige la retrodesviación mediante la vesicofijación del cuerpo del útero. Para ello, una vez hecha la colpotomía anterior y rechazada la vejiga hacia arriba, es necesario abrir el fondo de saco peritoneal vesicouterino y exteriorizar la matriz, cuyo fondo y cara anterior se fijan con puntos de catgut al peritoneo vesical, de manera que al reintegrarse el cuerpo uterino a la cavidad abdominal queda mantenido por la vejiga en anteversión. Además se amputará el cuello si la histerometría es mayor de 8 cm y se corregirá el cistocele, como hemos indicado más arriba y la cuña perineal (fig. 26-25).

La *hysterectomy vaginal*, que tiene en estos momentos numerosos partidarios, está justificada cuando al útero prolapsado se asocia otra patología (miomas, lesiones cervicales, etc.). (fig. 26-26). En reali-

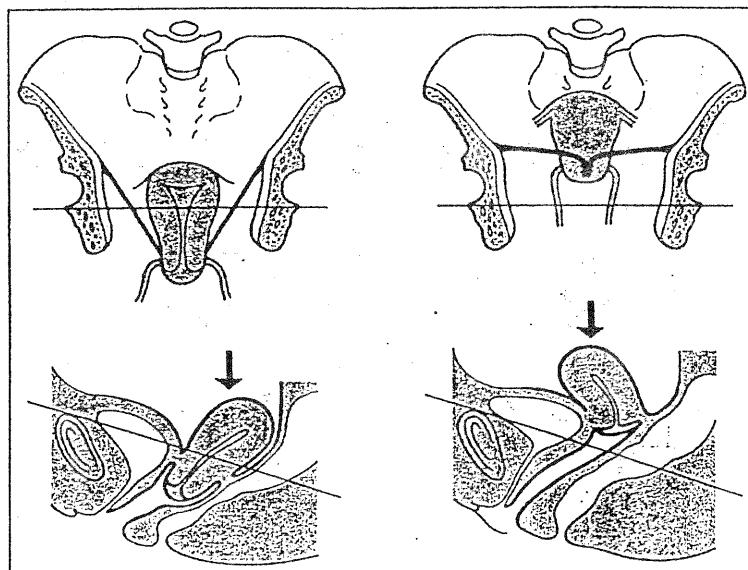


Fig. 26-24. Representación esquemática de la operación de Donald Fothergill. Elevación del útero y corrección de la retroversión.

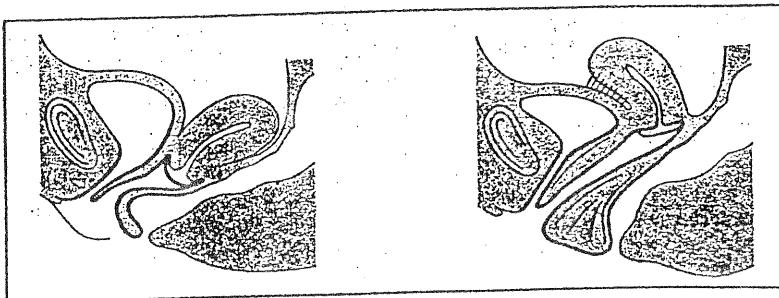


Fig. 26-25. Representación esquemática de la operación de Halban. Vesicofijación y reparación de la cúnea perical.

dad, no corrige la causa de la distopia y, al ser suprimido el útero, se facilita el prolapsode la cúpula vaginal si no se toman ciertos recaudos para reforzar el piso pélvano. Cuando se produce el descenso de la cúpula vaginal, se recurrirá a la colocación de un pessario o a una nueva intervención quirúrgica, que consiste en la fijación, previa laparotomía, de la cúpula a la cara posterior del pubis o a la fascia de los músculos rectos anteriores del abdomen más el cierre del Douglas. Para evitar los inconvenientes que este procedimiento ocasiona (trastornos vesicales y de la práctica sexual, etc.), se aconseja la fijación a la aponeurosis del sacro, cuidando que la vagina conserve una posición semejante a la normal. En caso de que la paciente ya no mantenga relaciones sexuales, puede efectuarse con éxito la colpocleisis.

En las mujeres ancianas, cuando la vida sexual ha terminado o existe un riesgo operatorio grande, se recurrirá a operaciones más simples, que si bien no corrigen el prolapsode los órganos genitales (de Le Fort, Labhard, Kahr, etc.).

La Operación de Neugebauer-Le Fort es una colpocleisis que se obtiene resecando dos rectángulos simétricos de la mucosa vaginal, una en la cara anterior y otra en la posterior, y luego adosándolas mediante suturas. Se logra así un tabique cicatrizal trasversal que bloquea la vagina y mantiene elevado el cérvix. Sólo

dos conductos laterales permiten el flujo de las secreciones, inconveniente éste que impide visualizar el cérvix y, por ende, el diagnóstico precoz de lesiones malignas.

En la Operación de Labhard se reseca gran parte de la mucosa de la porción inferior de la vagina, y luego de adosadas sus caras laterales, éstas formarán un tabique vertical y un conducto suburetral.

La Operación de Kahr no produce la oclusión de la vagina y por lo tanto queda la posibilidad de explorar el cérvix. Previa reposición del útero prolapsado, se practica una incisión en U que se inicia en un surco interlabial cerca del meato urinario, se prolonga hasta la comisura vulvar posterior y asciende por el surco interlabial opuesto. Se desdobra el espacio rectovaginal y se libera la vagina en una extensión de 5-7 cm; el orificio inferior de la vagina se reduce mediante puntos en bolsa o jareta a un diámetro de 1 cm.

Los músculos bulbocavernosos y trasverso superficial del perineo de cada lado quedan al descubierto. La herida operatoria se cierra en dos planos, muscular y cutáneo.

En la rara eventualidad de prolapsode la mujer virgen, la operación se efectúa por vía abdominal (Bunn-Schaeffer).

Se practica un avivamiento a nivel del istmo y se lo fija a la cara posterior del pubis; se completa con una ligamentopexia para evitar la retroflexión, y se

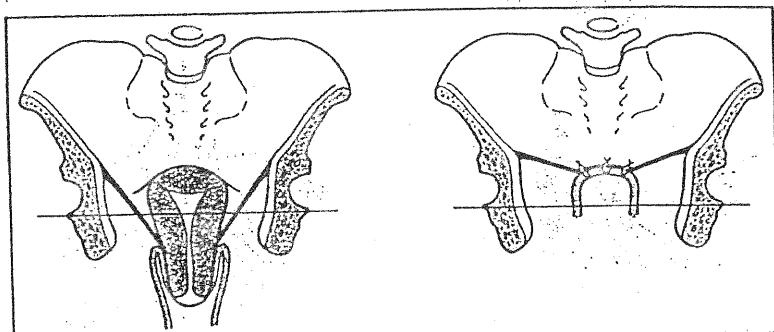


Fig. 26-26. Histerectomia vaginal. Suspensión de la cúpula vaginal. Representación esquemática.

puede agregar la sutura entre sí de los ligamentos uterosacros.

Inversión uterina

Es la *invaginación del cuerpo de la matriz* por descenso del fondo del útero. En la inversión *parcial* (o incompleta) el proceso sólo afecta al fondo del útero y no sobrepasa los límites del cuello; cuando es *total* (o completa), el cuerpo uterino se presenta al revés formando un tumor blanduzco, edematoso, de color rojo vinoso, que ocupa la vagina y a veces aflora en la vulva. Es decir que el cuerpo uterino se ha prolapsado a través del cuello, de manera que su superficie externa se transforma en interna y viceversa.

Visto desde el abdomen, el útero invertido tiene el aspecto de *un embudo tapizado por la serosa peritoneal*. Los anexos son traccionados, pero no ocupan la depresión anatómica así formada, por impedirlo los ligamentos infundibulopélvicos. En la serosa de las paredes invertidas se forman adherencias que pueden obliterar la depresión en casos crónicos.

Etiopatogenia. Las causas de la inversión uterina son la mayoría de las veces de *orden obstétrico* (90% aproximadamente) y ocurren como consecuencia de la maniobra de Credé, tracción del cordón umbilical, etc.; para su producción sería necesaria una laxitud particular de las paredes uterinas, además de la dilatación cervical y la fuerte presión o tracción del fondo de la matriz. Este accidente se establece *en forma rápida* y de preferencia en primíparas; su observación es muy poco frecuente.

En otras circunstancias, por ejemplo, un mioma submucoso del fondo de la matriz, cuando las contracciones miometriales lo desalojan de la cavidad, la tracción del pedículo puede iniciar una inversión uterina que progrese *en forma lenta*.

Sintomatología. Los casos agudos producen *dolores*, a veces muy intensos, y *hemorragias* que pueden ser copiosas, a los que se agrega por regla general un *estado de shock*. En alguna rara ocasión los síntomas se manifiestan levemente y no producen trastornos importantes.

Cuando la inversión es provocada por lesiones tumorales, se instalan dolores cólicos; la estasis circulatoria motiva *hemorragias* al menor traumatismo, y la mucosa endometrial se infecta con frecuencia y se destruye, originando un *flujo purulento*. Otras veces los trastornos circulatorios se atenúan lentamente y la inversión casi asintomática persiste durante años.

Diagnóstico. En los casos posparto se comprueba por el tacto vaginal la presencia en esa cavidad del *cuadro uterino invertido* y más arriba los fórnices y el cuello rodéandolo; *por la palpación abdominal no se reconoce el cuerpo uterino*, y por el tacto rectal se puede apreciar el *embudo producido por el cuerpo en su invaginación*. De otra manera, si se introduce una sonda rígida en la vagina su extremo será fácilmente percibido al practicarse el tacto rectal.

La histerometría puede ser útil, pues permitirá comprobar la reducción o la ausencia de la cavidad uterina, pero no es una maniobra aconsejable por el peligro de perforación.

Pronóstico. Si la inversión es corregida inmediatamente después de producirse, el pronóstico es bueno; en cambio, si el cuello se contrae fuertemente, sobreviene la gangrena por estrangulación, hecho de suma gravedad. La inversión puerperal aguda *causa la muerte en el 15 a 20%* de las pacientes. En los casos de orden ginecológico es común la *infección endometrial* y sus consecuencias.

Tratamiento. En las formas puerperales agudas se intentará, no bien se ha hecho el diagnóstico, la *reversión manual bajo anestesia*, seguida de taponamiento uterovaginal y administración de ocitócicos.

Si han pasado varias horas o la reposición manual fracasó, es preferible la intervención quirúrgica; en estos casos, la enferma *se halla por lo general en estado de shock*, el cual debe ser tratado con prioridad. Son varias las técnicas quirúrgicas ideadas. Si se utiliza la *vía vaginal*, es recomendable la *colpo-histerotomía posterior (Operación de Küstner)*. Para esto se desplaza el fondo uterino invertido en dirección de la sinfisis pubiana, se abre el Douglas con una incisión trasversal y se introduce un dedo para explorar la depresión producida por la inversión; luego se practica la sección longitudinal de la cara posterior del útero en toda su extensión, es decir, desde el fondo hasta el orificio externo cervical. Obtenida la reversión, se sutura la incisión uterina en dos planos y se repone el órgano en su posición normal por la brecha del Douglas, que se sutura a continuación.

Si se prefiere la *vía abdominal*, se puede emplear la técnica de Huntington: con pinzas de Allis se toman en puntos opuestos, a 2 cm de profundidad, las paredes uterinas del interior del embudo, y traccionando simultáneamente ambas pinzas hacia arriba, se las va revertiendo; estas maniobras se repiten aplicando sucesivamente las pinzas hasta la reposición completa del útero.

27 Patología urinaria de la mujer

Los trastornos miccionales suelen ser motivo de la consulta ginecológica, presentándose como síntomas aislados o conformando un cortejo sintomático asociado con otros padecimientos vulvovaginales o generales. Por esta razón creemos de interés dedicar un capítulo a la patología urinaria de la mujer y revisar los aspectos más salientes de la anatomía y fisiología del aparato urinario inferior, así como los principales problemas que afectan a la micción y a la continencia.

ASPECTOS DE LA ANATOMÍA VESICOURETRAL

Recordemos que la vejiga se encuentra situada sobre el diafragma pélvano (constituido por los músculos elevadores del ano, isquiocavernoso, bulbocavernoso, los transversos superficial y profundo y esfínter estriado del ano). Es por lo tanto un órgano intraabdominal, situación que comparte con el tercio superior o proximal de la uretra. Ésta es un órgano tubular, de corta extensión, que desciende hacia el exterior atravesando el diafragma pélvano en una zona de debilidad del mismo, el hiato urogenital.

La vejiga es un órgano compuesto por dos partes bien diferenciadas embriológica, anatómica y funcionalmente: la región del trigono (mesodérmico) y la del reservorio propiamente dicho, el domo o cuerpo vesical (endodérmico).

El trigono es una estructura neuromuscular de forma triangular y vértice inferior, en sus ángulos superiores desembocan los uréteres y en el inferior el meato uretral interno. Los lados de este triángulo están formados por elementos musculares que son la prolongación de las fibras longitudinales de los uréteres, las que al salir de sus respectivos orificios se bifurcan. Unas se dirigen hacia delante y constituyen el músculo de Bell, reuniendo sus haces en el orificio uretral interno para luego anastomosarse con las fibras musculares longitudinales de la uretra. Otras, dirigiéndose transversalmente, se empalman con las del lado opuesto y el reborde posterior para formar la barra interuretrérica de Mercier.

En cuanto al cuerpo vesical, sus paredes están constituidas por una intrincada estructura de fibras mus-

culares lisas, el músculo detrusor, nombre proveniente de la voz latina con el significado de impulsar o proyectar.

La descripción clásica del músculo detrusor, compuesto por tres capas de fibras musculares, la externa y la interna dispuestas en forma longitudinal y la media circular, no se ajusta del todo a la realidad. Sólo se estructura así en las proximidades del cuello vesical, siendo en general de constitución plexiforme, puesto que sus fibras, aparentemente enmarcadas, cambian en su trayecto de dirección y de ubicación conformando capas distintas.

En algunos sectores los haces musculares forman bandas longitudinales en la superficie interna y externa. Sin embargo, por sus uniones anastomóticas actúan en conjunto, sinérgicamente, como un músculo único. En las vecindades del cuello vesical, algunas fibras del detrusor se agrupan en dos asas con forma de herradura que, ubicadas en sentido opuesto, circunscriben por sus concavidades el orificio interno de la uretra. La de concavidad anterior o asa protractora pasa por detrás y la retrotractora por delante de la uretra. Algunos autores, pensando en que su función sería la de cerrar el orificio uretral, han considerado a estas estructuras como un esfínter liso o "esfínter interno".

La uretra femenina tiene, en reposo, una longitud de 3 a 4 cm. Desde el cuello vesical desciende en forma oblicua, describiendo una ligera curva hacia abajo y adelante, tendida sobre la cara anterior de la vagina, a la que se halla íntimamente unida en sus 2 cm distales (fig. 27-1).

En su trayecto cruza las formaciones fibromusculares del piso pélvano que le sirven de sostén. En primer lugar está envuelta por las condensaciones del tejido pelvisuperítoneal o fascia endopélvica, que constituye el parametrio anterior o ligamento pubovesicouterino, luego atraviesa el hiato urogenital, limitado por los pilares del elevador del ano, a continuación, hace lo propio con la aponeurosis del transverso profundo o ligamento triangular y finalmente con los elementos fibromusculares del perineo.

Las fibras musculares de la uretra son continuación de las del detrusor y guardan una disposición semejante a las de éste.

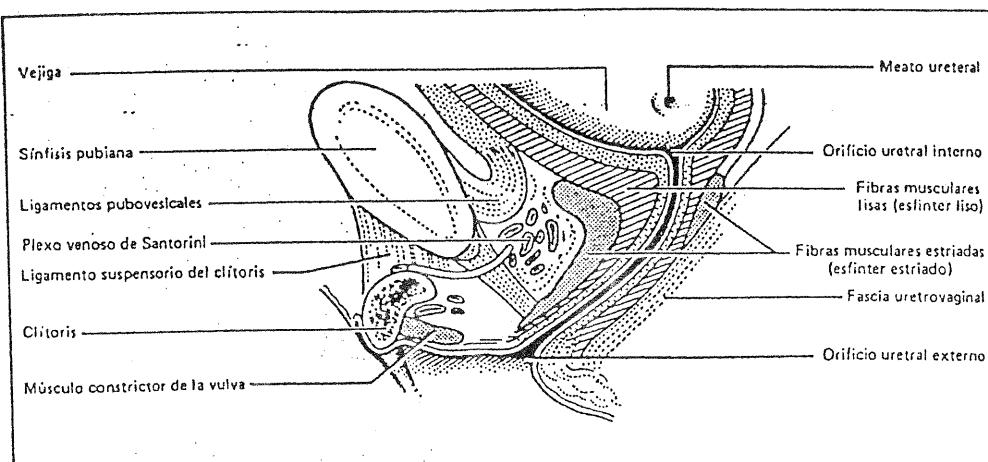


Fig. 27-1. Uretra femenina y su relación con estructuras vecinas.

Las fibras musculares lisas externas son circulares o de dirección transversal. Por dentro de las fibras transversales se halla la capa longitudinal interna, constituida por manojos de fibras musculares lisas longitudinales anteriores y posteriores, prolongación de los haces vesicales.

Minuciosas disecciones han permitido identificar por fuera de la musculatura lisa de la uretra una estructura muscular estriada (fig. 27-2), a la que se considera como un esfínter estriado o "esfínter externo", dispuesto en dos porciones: la craneal o forma-

ción esfínteriana propiamente dicha y la caudal o vaginal. La primera ocupa el tercio medio de la uretra y sus fibras se disponen como verdaderos anillos. La porción vaginal está situada en la uretra distal y sus elementos forman asas o anillos incompletos de concavidad posterior que abrazan a la uretra y se insertan luego en las paredes vaginales.

El tejido elástico acompaña al muscular, con el cual se entremezcla desde el cuello vesical hasta su extremo distal, reforzando su estructura.

Al atravesar la uretra el ligamento triangular, un grupo de fibras musculares estriadas le forman un verdadero anillo.

Por otra parte, cuando la uretra atraviesa el piso pélvano entra en contacto con fibras de los músculos vecinos, particularmente con las del elevador del ano. Estas rodean incompletamente a la uretra en las vecindades del cuello vesical, integrando el septum uretrovaginal. Su tonicidad desplaza a la uretra hacia adelante angulando la unión uretovesical. El transverso profundo del perineo, así como los músculos bulbocavernoso e isquiocavernoso proveen las fibras musculares estriadas que constituyen la musculatura periuretral.

La pared vaginal anterior y el istmo uterino están en íntima relación con la vejiga y la uretra mediante la fascia vesicovaginal y su continuación, el tabique uretrovaginal. Estos desempeñan un papel importante en la estática de los citados órganos (fig. 27-3).

La cavidad de la vejiga y el conducto uretral en su porción proximal están revestidos por un epitelio de transición que, en las vecindades del orificio externo, se hace estratificado. La mucosa de la uretra forma pliegues longitudinales y presenta glándulas tubula-

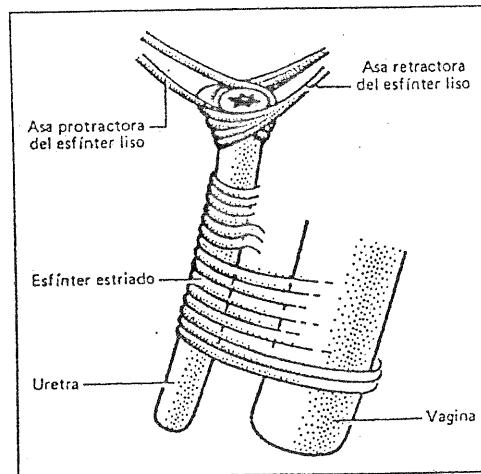


Fig. 27-2. Fibras musculares que forman el "esfínter" liso y el estriado de la uretra.

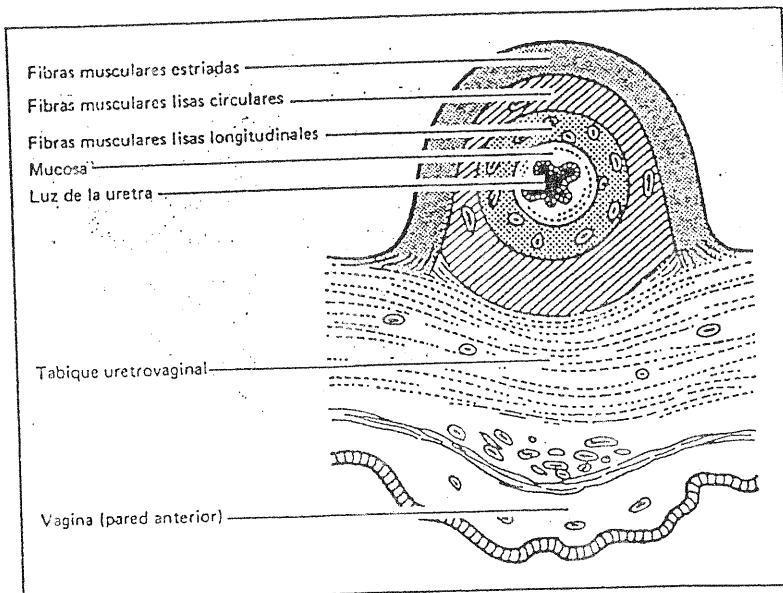


Fig. 27-3. Corte trasversal de la uretra femenina y su relación con la fascia uretrovaginal y la vagina.

res que no se encuentran en la vejiga. El epitelio que tapiza el trigono, tal vez por razones embriogénicas, es el que responde a las hormonas ováricas y por lo tanto el responsable de las variaciones que se registran en el uroctograma. A lo largo de la uretra, por debajo de la mucosa, se halla un plexo vascular de importante papel en la continencia ya que es responsable de hasta un 30% de la presión intrínseca intrauretral; el otro 70% lo aportan el tono muscular liso y estriado y la propia estructura de sostén del tejido conjuntivo.

En resumen, y siguiendo a Tanagho, las fibras musculares lisas de la uretra se prolongan sin límite de demarcación con las del detrusor.

El aparato esfinteriano estriado está compuesto por el músculo estriado uretral intrínseco, que constituye parte integrante de la pared uretral al disponerse como una herradura abierta hacia atrás, por fuera de la musculatura lisa y predomina en el tercio medio de la uretra; y por los músculos estriados periuretrales constituidos por las fibras más mediales del haz pubococcígeo del elevador del ano y de los transversos superficial y profundo. El esfínter estriado de la uretra tiene en su composición fibras musculares estriadas especiales, de lenta velocidad de contracción, de la mitad del diámetro de las estriadas periuretrales, que tendrían un papel importante continencia pasiva, ya que mantendrían un "tono sostenido".

Las fibras periuretrales, en su mayoría estriadas rápidas permitirían la brusca interrupción de una micción iniciada, pero al no poder mantenerse contráctidas por más de un minuto, no son útiles para la continencia. Para algunos (Gosling) la inervación del esfínter estriado de la uretra estaría dada por el parasimpático, mientras para Tanagho por el pudendo.

El cuello vesical, zona de paso de la vejiga a la uretra, constituye funcionalmente el esfínter interno o proximal. Este es el nivel normal de la continencia.

INERVACION (VIAS Y CENTROS RELACIONADOS CON LA MICCION)

La vejiga y la uretra están inervadas por el sistema nervioso autónomo: nervio hipogástrico y nervio pélvico, simpático y parasimpático respectivamente. El esfínter estriado y todo el piso perineal lo está por el sistema nervioso esquelético a través del nervio pudendo interno y sus ramas, que son sensitivas y motoras.

- El arco parasimpático: constituye la base del reflejo de la micción. Comenzando en terminaciones libres en la pared muscular del detrusor, sensibles a la distensión, se genera un estímulo que ingresa a la médula sacra siguiendo las ramas aferentes del nervio pélvico a la altura de S 2, 3 y 4. Asciende hasta la protuberancia por la región central de los haces de Goll y Burdach, sin hacer sinapsis hasta alcanzar la neurona del centro ordenador de la micción (C.O.M.) en la substancia reticular ascendente del piso del cuarto ventrículo (protoberancia). Desde allí asciende hasta la corteza cerebral, cara interna del lóbulo cuadrado retrorrolándico, donde el estímulo se transforma en deseo miccional (propioceptivo).
- La corteza, los ganglios de la base y el cerebelo son inhibidores del reflejo miccional, actuando sobre el C.O.M.

- El arco reflejo parasimpático desciende desde el C.O.M. por la vía extrapiramidal hasta la neurona motora del asta lateral de S2, S3, S4 para salir por el nervio pélvico hasta los ganglios parasimpáticos, paravesicales e intramurales consiguiéndose por su estimulación la contracción sincrónica y sostenida del músculo detrusor, y con esto, la micción.
- El arco simpático: está mediado por el nervio hipogástrico y las fibras aferentes sensitivas provienen del detrusor y la uretra, predominantemente de la zona trigonal. El estímulo alcanza a las neuronas de las astas laterales de la médula a la altura de los segmentos D9 a L1, saliendo luego de la misma para hacer sinapsis en los ganglios simpáticos paravertebrales. Desde allí continúa por los nervios hipogástricos que van a reunirse con los nervios pélvicos en las proximidades de la cara postero-lateral de la vejiga, conformando con éstos el plexo vesical, que luego inerva la musculatura del detrusor y la uretra. La respuesta a este estímulo está condicionada a los receptores de dichas estructuras, como veremos más adelante.
- La sensibilidad exteroceptiva (termoalgésica) parte de terminales de la mucosa y submucosa y asciende en la médula con los haces espinalámicos laterales.
- Los receptores. La vejiga y la uretra tienen en su musculatura diversos receptores que reaccionan frente a mediadores específicos de una determinada manera. El detrusor y la uretra son ricos en receptores colinérgicos y están uniformemente distribuidos, los que ante la liberación de acetilcolina (AC) producen contracción muscular. En cuanto a la distribución de los receptores adrenérgicos: el cuerpo

vesical (o dominio) contiene sólo receptores beta adrenérgicos los que frente a la liberación de noradrenalina (Na) producen relajación muscular. El cuello vesical y la uretra son ricos en receptores alfa adrenérgicos, los que frente a la liberación de Na producen la contracción muscular.

Existen otros receptores diferentes de los clásicos ya mencionados y que intervienen en la función vesicouretral, tales como los de histamina; ATP, VIP, prostaglandinas, etc. Se los denomina en general No Adrenérgicos No Colinérgicos (NANC), todos en etapa de investigación y de distinta relevancia en la función de las estructuras que nos ocupan.

Es muy interesante señalar que un mecanismo comprometido en la relajación (apertura) del cuello vesical es dependiente de la liberación de óxido nítrico y de la cadena de procesos bioquímicos que a partir de él se desencadenan (fig. 27-4).

FISIOLOGÍA DE LA MICCIÓN

En 1975, W. Bradley propuso la organización del reflejo de la micción en cuatro circuitos, hoy ampliamente aceptados. Estos son:

- Circuito N° 1: corticoprotuberancial responsable del control voluntario de la micción, lo integran núcleos corticales, subcorticales y cerebelosos.
- Circuito N° 2: troncoencéfalo medular (sacro): responsable de la contracción coordinada y sostenida del detrusor; representa el arco parasimpático.
- Circuito N° 3: vésico-sacro-esfínter estriado: mantiene el sinergismo vésicoesfinteriano estriado, cuando la vejiga se contrae el esfínter estriado se relaja y viceversa. Está mediado

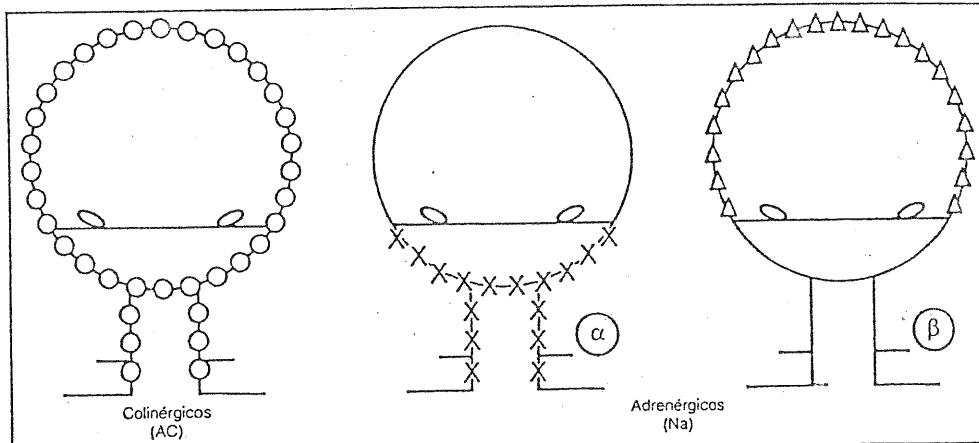


Fig. 27-4. Distribución de los receptores colinérgicos y adrenérgicos en la vejiga y uretra.

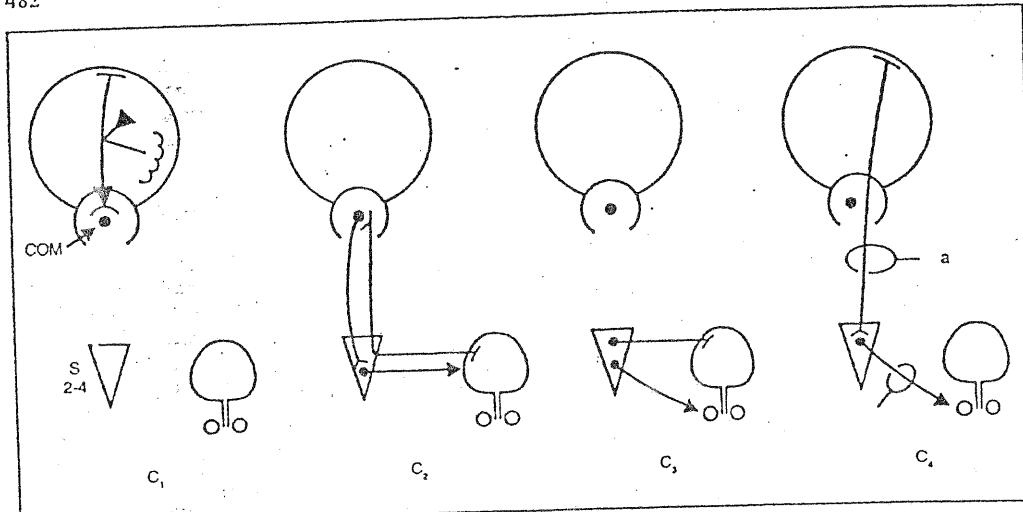


Fig. 27-5. Organización del reflejo de micción en cuatro circuitos según Bradley.

por los núcleos y nervios pélvicos y pudendo interno.

- Circuito N° 4: corticosacro: responsable de la contracción y relajación voluntaria del esfínter estriado uretral, constituido por: 4 A: córtico medular (núcleo pudendo sacro 2, 3, 4): vía piramidal; 4 B: móduloesfínter estriado (periférico): nervio pudendo interno (fig. 27.5).

Con estos conceptos ya expuestos, describiremos la evolución de la micción normal desde el nacimiento hasta la adultez.

- La micción normal es un reflejo regulado por la voluntad. Este reflejo no es único, sino que comprende una sucesión de complejos reflejos (se han descripto más de 30) que interactúan como reguladores para permitir que una micción se inicie, continúe y finalice con perfecta sincronización.
- La voluntariedad se manifiesta por la capacidad de "decidir" el momento oportuno para ejecutar la micción, así como para evitar que ésta ocurra. Este control voluntario se ejerce por intermedio de los Circuitos N° 1 y 4.
- La orina "fabricada" por los riñones y transportada por los uréteres a la vejiga, llega en forma continua, distendiendo las paredes de dicho órgano. Este es el mecanismo por el cual se estimula el reflejo de micción (Círculo N° 2) alcanzado el volumen y la intensidad necesaria (30 - 50 ml), se activa la neurona del Centro Ordenador de la Micción y se descarga el estímulo de contracción del detrusor. El Circuito N° 3 garantiza en forma automática que con la contracción del detrusor se relaje

el esfínter estriado uretral, permitiendo el paseo fácil de la orina por la uretra hacia el exterior.

- A partir del año y medio de vida, la niña comienza a percibir el deseo miccional con el lleno vesical y al identificarlo intentará controlar la micción inminente, avisando a su madre y luego activando el Circuito N° 4, es decir, contrayendo el esfínter estriado de la uretra. No obstante, no conseguirá su objetivo ya que el esfínter se fatiga pronto y la orina se escapa finalmente.
- Sólo con la maduración neurológica más completa, que puede llegar a los 3 o 4 años de edad, será capaz de inhibir el reflejo de la micción a nivel central, en el Centro Ordenador de la Micción, evitando así la contracción vesical, verdadero mecanismo de continencia.

En la mujer adulta normal, el ciclo de la micción se desarrolla en dos fases que estudiaremos por separado: la fase de llenado y la de evacuación.

Fase de llenado (o de la continencia).

La orina que llega constantemente a la vejiga va produciendo un "estiramiento" de sus paredes, lo cual —a diferencia de lo que ocurre en el resto de los músculos lisos del organismo— no responde con contracción a dicho estiramiento sino con adaptación o acomodación a los volúmenes crecientes sin que aumente la presión en su interior en forma significativa. Esta es una característica de la miofibrilla del detrusor, dada por sus propiedades viscoelásticas y que al final del llenado se complementa con una regulación neu-

romuscular. A este fenómeno de acomodación a volúmenes crecientes sin incremento de la presión, se lo denomina complacencia o "compliance".

Un incremento de la presión del detrusor de hasta 15 cm de agua desde el comienzo hasta el fin del llenado vesical, se considera normal.

En el estiramiento de la pared se originan los estímulos aferentes del arco reflejo de la micción. Este es el estímulo propioceptivo que siguiendo al parasimpático (nervio pélvico) ingresa a la médula y asciende hasta el Centro Ordenador de la Micción. Cuando el volumen vesical alcanza los 150 - 250 ml se hace consciente y se percibe como deseo miccional, sensación que irá en aumento hasta los 500 ml aproximadamente. En este momento el deseo miccional se hará intenso, limitando la capacidad vesical (cap. ves.). No obstante ningún fenómeno motor (contracción) aparecerá antes de que la mujer decida orinar.

Los factores responsables de que la orina contenida en la vejiga no se escape en esta fase son:

1. Acomodación vesical inicial, propiedad de la miofibrilla.
2. El parasimpático inhibido: por lo tanto el detrusor está relajado. La inhibición del reflejo parasimpático de la micción (C2) se produce a nivel central, sobre el centro ordenador de la micción (Círculo N° 1).
3. El simpático está activado: con lo cual, y por la localización de los receptores, se produce relajación vesical (efecto beta) y contracción del cuello vesical y la uretra (efecto alfa). Además refuerza la inhibición parasimpática, ya que fibras adrenérgicas inervan los ganglios parasimpáticos, inhibiendo la actividad de los mismos.
4. Presión uretral: aumenta progresivamente con el llenado vesical por incremento del tono basal de la musculatura estriada mediada por el bulbo gemina.
5. El esfínter estriado no interviene voluntariamente en la continencia pasiva, sino que lo hace por su tono.

Radiológicamente, la vejiga es redondeada y lisa, situada por encima del pubis, con su borde inferior o base, plano. El cuello está cerrado en esta fase, éste es el nivel normal de la continencia. Esto es válido en cualquier decúbito y aún durante el esfuerzo.

Fase de evacuación (o micción propiamente dicha)

Esta fase comienza cuando la mujer decide vaciar su vejiga. Se inicia con la relajación voluntaria del esfínter estriado uretral (y de todo el piso pélvico). A esto sigue una caída de la presión intrauretral e inmediatamente la contracción armónica y sostenida

del detrusor, con aumento brusco de la presión vesical (P. Ves.) sin la participación necesaria de la presión abdominal (P. Abd.). La contracción de las fibras musculares del detrusor provocan la apertura del cuello vesical, principalmente del labio posterior, con acortamiento e infundibulización de la uretra (por la particular posición que adoptan las fibras musculares al pasar del detrusor a la uretra).

Hoy se acepta que este mecanismo de apertura del cuello está precedido por una relajación refleja: inhibición simpática y/o mediada por la liberación de óxido nítrico a nivel de la musculatura cervical.

La contracción del detrusor se mantiene hasta completar la evacuación vesical. Es de hacer notar, que si bien en el hombre el ascenso de la presión vesical es siempre importante, oscilando entre los 60 y 80 cm de agua, en la mujer no ocurre lo mismo. La presión vesical en la mujer es baja, del orden de los 10 a 20 cm de agua, y en muchas ocasiones no es posible detectar en el registro urodinámico ningún cambio en la presión vesical. Esto es debido a que el trácto de la salida (uretra) es de mucho menor resistencia que en el hombre y toda la energía desarrollada por la contracción del detrusor "escapa", por así decirlo, con el chorro miccional. Esta presión se puede poner de manifiesto haciendo interrumpir bruscamente la micción (cortar el chorro), con lo cual cesa, también bruscamente el flujo urinario, mientras el detrusor sigue contraído (contracción isométrica) por unos 20 a 30", haciéndose evidente la curva de presión del detrusor. Esta fase finaliza con la contracción espasmodica de la plancha perineal y del esfínter estriado uretral seguida de la relajación del detrusor, reiniciándose el ciclo.

Características de esta fase

1. Mientras la relajación del esfínter es mediada por el sistema nervioso esquelético (nervio pudendo), la contracción del detrusor se produce por la activación del parasimpático sacro (nervio pélvico) con la descarga del reflejo correspondiente (Círculo N° 2).
2. El simpático se inhibe activamente, con lo cual se favorece la contracción del detrusor (bloqueo beta) y se relaja la uretra lisa (bloqueo alfa).
3. La observación radiológica de esta fase permite comprobar que la vejiga se ovala y su base desciende, se insinúa un infundíbulo que luego se abre ampliamente (el cuello y la uretra) hasta el vaciado completo de la vejiga.
4. Luego se cierra la uretra en su tercio medio y se produce el retroceso "ordeñé" del contenido de la uretra proximal hacia la vejiga, que asciende aplanando su base para retornar a su posición suprapública de reposo.

En resumen

Durante la fase de llenado: el simpático y el pudendo están activados (uretra cerrada) y el parasimpático inhibido (vejiga relajada) = *Continencia*.

Durante la fase de evacuación: el parasimpático está activado (vejiga contraída) mientras el simpático y el pudendo están inhibidos (uretra abierta) = *Micción*.

FACTORES QUE INTERVIENEN EN LA CONTINENCIA NORMAL

Se pueden considerar factores anatómicos, hormonales y neuromusculares.

1. Factores anatómicos

Aseguran la situación estática vesicouretral: piso perineal, estructuras músculoaponeuróticas, fascias y ligamentos que permiten la normal transmisión de la P. Abd. a la uretra proximal, ya que ésta es mantenida en posición intraabdominal.

- Factor vesical: es imprescindible que la vejiga se mantenga relajada, con buena complacencia y capacidad normal.
- Factor uretral: responsable de la presión intrínseca en reposo, lo constituyen:
 - a) Fibras elásticas: del cuello y la uretra (colágeno).
 - b) Músculo liso: uretral (tono).
 - c) Músculo estriado intrínseco: esfínter estriado de la uretra, y periuretral (tono).
 - d) Pliegues de la mucosa y el plexo vascular submucoso (esfínter de Heiss), responsable hasta un 35% de la presión uretral.
 - e) Longitud de la uretra: teniendo en cuenta que se pueden perder las dos terceras partes distales de la uretra sin que se altere la continencia pasiva.

2. Factores hormonales

- a) Los estrógenos: actúan "tonificando" las estructuras uretrales, aumentando su presión basal, por un efecto trófico, por una acción sensibilizante alfa andrenérgico y por el incremento significativo del flujo sanguíneo en los plexos submucosos. Actúan también a nivel perineal, manteniendo la finura de los ligamentos y los tejidos en general.
- b) La progesterona: a la inversa, tiene un efecto relajante de todas las estructuras uretrales y perineales y efecto sensibilizante beta.

3. Factores neuromusculares

Es indispensable el correcto funcionamiento de los

arcos reflejos que controlan la micción, su alteración provoca distintos tipos de incontinencia por "vejiga neurogénica", como se verá más adelante. Es importante tener presente que la alteración o lesión de uno sólo de los mecanismos esfínterianos, sea del proximal (cuello vesical) o del distal (esfínter estriado) no lleva a la incontinencia si no existe concomitantemente algún grado de insuficiencia del otro (Turner-Warwick).

Los conocimientos fisiológicos y fisiopatológicos anteriormente expuestos han sido esclarecidos gracias a la aplicación sistemática de los métodos urodinámicos al estudio de los pacientes, aspecto al que dedicaremos brevemente los párrafos siguientes.

ESTUDIOS URODINAMICOS

Se entiende por tales a aquellos métodos que nos permiten estudiar funcionalmente al aparato urinario y que son el resultado de aplicar las leyes de la mecánica de los fluidos (hidrodinámica) al aparato urinario.

Son de uso clínico habitual:

El registro del caudal (ml/seg) o chorro miccional

Denominado flujometría o uroflujometría: método no invasivo, por el cual la paciente orina en un inodoro de aspecto común, conectado a un transductor que nos informa respecto de la forma o característica de la curva (continua, discontinua, en varios tiempos, etc.) y de los valores (ml/seg), obteniéndose, en el punto más alto de la curva, el flujo máximo o pico (Qmax), siendo para la mujer adulta normal de 25 a 30 ml/seg. Cuando el Qmax es bajo, menor o igual a 10 ml/seg, sugiere obstrucción infravesical (fig 27-6).

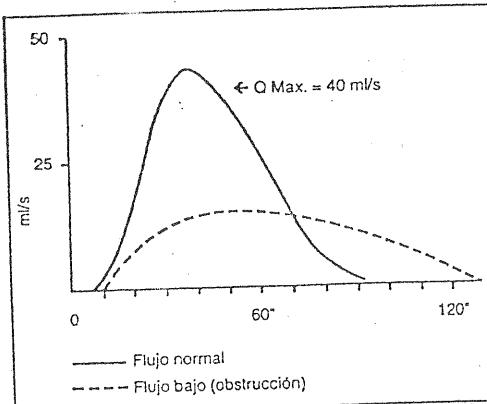


Fig. 27-6. Representación gráfica de una curva flujométrica normal y patológica.

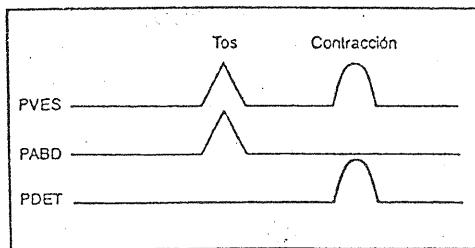


Fig. 27-7. Esquema de cistometría diferencial.

Registro de presión vesical (P. Ves.) o cistometría

Se realiza valiéndonos de un catéter transuretral de doble corriente, o por medio de la introducción de dos finos catéteres uretrales, usando uno para llenar la vejiga (con solución fisiológica a temperatura ambiente y a velocidad conocida) y el otro, conectado a un transductor de presión, que transmitirá los cambios (incrementos) de P. Ves. durante el ciclo miccional.

Se registran: deseo miccional, capacidad y P. Ves. durante el llenado y en la micción.

Registro de la presión abdominal (P. Abd.)

Se obtiene a través de una sonda balón colocada en el recto (y conectada a un transductor de presión) que nos informa de los cambios de presión provocados por la tos, el esfuerzo abdominal, etc. Se la registra simultáneamente con la P. Ves. y sirve para caracterizar los cambios de la P. Ves. (si son de origen abdominal o propios de la vejiga).

Como la P. Abd. se transmite por igual a todos los órganos de la cavidad pelviana, cuando la paciente tose, por ejemplo, se recoge por igual en el balón rectal (P. Abd.) y en el catéter vesical (P. Ves.), sién-

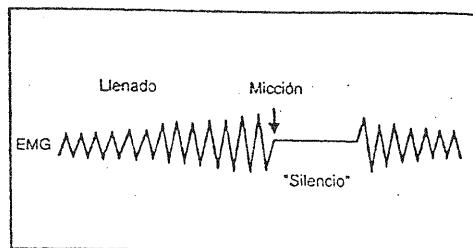


Fig. 27-8. Esquema de la actividad eléctrica del piso perineal (EMG) en el ciclo miccional.

do la diferencia igual a 0 (cero). Si en cambio la vejiga se contrae, aumentando la P. Ves., la P. Abd. no se alterará. Se registra entonces la presión "propia" de la vejiga o del detrusor (fig. 27-7).

Presión del detrusor (P. Det.)

Aquella que resulta de la restar de la P. Ves. la P. Abd.: $P_{\text{ves}} - P_{\text{abd}} = P_{\text{det}}$.

Se denomina cistometría diferencial cuando se determina la presión del detrusor en una cistometría fig. 27-7).

Electromiografía (EMG)

Es la actividad eléctrica del piso perineal y se registra por medio de electrodos de aguja o de superficie, que monitorean la actividad del esfínter anal como representante del esfínter estriado de la uretra, obteniéndose un trazado "interferencial" en el llenado y "silencio eléctrico" en la micción normal (fig. 27-8).

Registro de Presión Uretral (P. Ura.)

Se la determina por medio de catéteres especiales

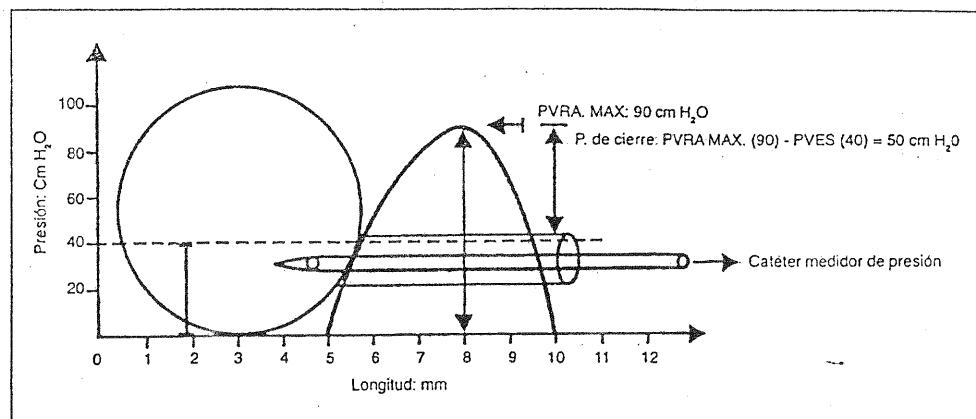
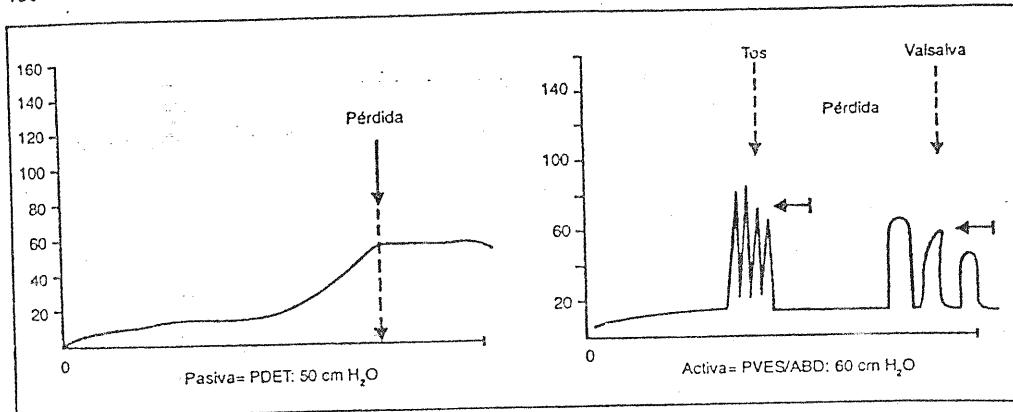


Fig. 27-9. Representación esquemática del registro de la presión uretral: el perfil uretral.



que miden la presión en reposo de la uretra comenzando desde la cavidad vesical. El catéter es retirado hacia el exterior penetrando en el cuello (primera elevación de la presión) y recorriendo a lo largo toda la uretra, se alcanza el punto de máxima presión (P. Ura. Max.), situado habitualmente en el tercio medio; y luego decrece hasta llegar al meato externo. Uniendo los puntos de presión se obtiene una curva semejante a una campana: el perfil uretral.

En la mujer adulta normal, hay más presión en la uretra que en la vejiga y al gradiente a favor de la uretra se lo denomina Presión de Cierre Uretral (P. C. Ura.). La P. Ura. Max. es de 60 a 80 cm de agua y la P. Ura. Max. de Cierre es de 50 a 70 cm de agua (fig. 27-9).

Presión de pérdida

Recientemente Mc Guire ha introducido un nuevo método de valorar la resistencia uretral de manera indirecta: consiste en determinar la presión vesical total mínima necesaria para vencer a la presión uretral y provocar la incontinencia. Es muy práctico ya que no requiere de equipamiento especial distinto del necesario para una cistometría diferencial.

Se realizan dos tipos de determinaciones:

1. Pasiva: en decúbito dorsal y con un catéter uretral fino (6fr) se llena la vejiga hasta que la orina se pierda pericatéter anotando la presión del detrusor necesaria para producir la pérdida. Este valor es de gran utilidad para el manejo de las vejigas neurogénicas como las del mielomeningocele. Presiones de pérdida pasiva por encima de 40 cm de agua son consideradas de "riesgo renal" e indicarían una conducta "descompresiva" inmediata.
2. Activa: con 200 ml en vejiga (la mitad de la capacidad) se solicita a la paciente que tosa en salvas de 5 o 6 veces o bien que haga es-

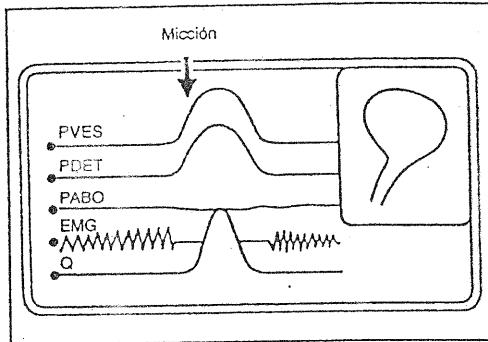


Fig. 27-10 b. Registro simultáneo de los parámetros uroodinámicos y de la imagen fluoroscópica: la videourodinamia.

fuerzo abdominal (Valsalva) hasta que se produzca la pérdida de orina, estableciendo la menor presión vesical total de pérdida. Si la presión es mayor de 90 cm de agua, la resistencia uretral está conservada. Por el contrario, si es menor de 60, se está frente a una deficiencia esfinteriana intrínseca (DEI) (fig. 27-10 a).

La uretrocistometría

Por último, consiste en el registro simultáneo de la P. Ves. y de la P. uretral durante las fases de llenado y de vaciado.

Los equipos de urodinamia permiten el registro simultáneo de varios parámetros, con lo cual se obtiene el máximo de información de un mismo fenómeno. Los más completos incorporan la imagen radioscópica (video) a los registros de presión, esto se consigue efectuando el lleno vesical con sustancia de contraste, lográndose de este modo una maye.

IDENTIFICACIÓN			
HORA	VOL	RESIDU	OBSERVACIÓN
0.06	300	20	URGENCIA

Fig. 27-11. Carta de Micción

comprensión del fenómeno de micción y la continencia (fig. 27-10 b).

Se suele incluir entre las mediciones, a la carta de micción o de frecuencia y volumen. Este registro es sencillo de obtener y de gran utilidad. Consiste en solicitar a la paciente que durante 24 hs. (en 2 o más oportunidades) anote en una carta la hora y el volumen de cada micción, así como los eventos de interés relacionados con la misma, con lo cual obtiene una "cistometría funcional".

Este parámetro es de gran valor para el estudio de la incontinencia urinaria, así como para la evaluación del resultado de las terapéuticas empleadas, por ejemplo drogas con efecto sobre el aparato urinario. Se completa el control del vaciamiento vesical cuando a esta carta se le añade un dato: el residuo. Es decir, la orina que quedó en la vejiga luego de la micción medida por cateterismo o por ecografía vesical posmiccional (fig. 27-11).

SINTOMATOLOGIA UROLOGICA

Diversas situaciones fisiológicas o patológicas alteran la función del aparato urinario en sus dos fases (llenado y evacuación), produciendo síntomas que motivarán la consulta. Las causas pueden residir en el aparato urinario o fuera de él. Los principales síntomas de consulta son:

- Polaquiuria
- Poliuria
- Disuria
- Tenesmo vesical
- Urgencia miccional
- Retención urinaria
- Incontinencia urinaria (I. O.)
- Síndrome uretral (S. U.)

Polaquiuria

Es el aumento de la frecuencia miccional, donde los volúmenes de cada micción son menores que los normales. La mujer adulta normal orinará 250 - 300 ml 4 o 5 veces por día. La polaquiuria se produce por la reducción de la capacidad vesical y ésta puede ser anatómica o funcional. Por ej.:

- | | |
|------------------|---|
| ANATOMICA | <ul style="list-style-type: none"> • Litiasis vesical gigante • Fibrosis vesical • TBC - Cáncer de vejiga • Pos tratamiento radiante • Compresión extrínseca: tumores pelvianos |
| FUNCIONAL | <ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidad: inflamatorias (cistitis), tumores, litiasis. • Hipopercontractilidad: inestabilidad vesical, vejiga neurogénica hiperactiva. • Retención incompleta de orina |

Poliuria

Es el aumento del volumen de la orina emitida en 24 horas (normal 1 - 1,5 litros) pudiendo alcanzarse 5 litros o más. Algunas enfermedades que la producen son: la diabetes, la insuficiencia renal crónica, la insuficiencia cardíaca congestiva, etcétera.

Esta situación se acompaña, por supuesto, de aumento de frecuencia miccional y puede ser fácilmente diferenciada de la polaquiuria con una carta de micción.

Disuria

Significa micción dolorosa, incluye sensaciones tales como: esfuerzo miccional (por ej.: utilización de la prensa abdominal en las vejigas hipoactivas), o bien ardor y dolor con el paso de la orina. La disuria puede ser inicial, en las obstrucciones infravesicales o en las afecciones inflamatorias de la uretra (uretritis) terminal, como en las inflamaciones vesicales (cistitis); o bien total, por comprometer toda la micción.

Tenesmo vesical

Doloroso deseo de seguir orinando al finalizar la micción. En general es debido a una permanencia "espasmodica" de la contracción del detrusor, que acompaña a los procesos irritativos de la vejiga. La paciente con cistitis, por ejemplo, lo suele referir como un cuadro de "retención de orina": "Quiero orinar y no puedo expeler más que unas pocas gotas".

Urgencia miccional (o micción imperiosa)

Es, como su nombre lo indica, una sensación de micción impostergable; esta situación puede corres-

poner tanto a fenómenos de hiperactividad motora como sensitiva y es con frecuencia un síntoma acompañante de la polaquiuria.

Retención urinaria o iscuria

Vamos a describir aquí este cuadro cuyos síntomas, cuando existen, son polymorfos. Las pacientes pueden referir la sensación de vaciamiento incompleto, pasando por la disuria, polaquiuria y hasta la incontinencia urinaria (orina por rebosamiento, iscuria paradojal).

Entendiéndose la retención urinaria como la imposibilidad de evacuar total o parcialmente la orina contenida en la vejiga, es comprensible que el diagnóstico diferencial con la anuria (falta de producción de orina por el riñón) se realice con el simple sondaje vesical. Esta situación puede ocurrir por aumento de la resistencia uretral (obstrucción infravesical), causada por cualquier obstáculo (tumores pélvicos, compresiones, etc.) que impide el paso de la orina por la uretra; o por el fracaso del músculo vesical, como ocurre cuando éste es reemplazado por fibrosis (vejiga miógena) o bien como consecuencia de alteraciones neurológicas (vejiga neurogénica hipoactiva).

La retención urinaria puede ser:

- AGUDA
 - Completa
- CRONICA
 - Incompleta: (Residuo)
 - Con distensión
 - Sin distensión

La retención es aguda cuando la paciente, repentinamente, deja de orinar; el cuadro en general es doloroso y la retención es completa. Es en cambio insidiosa o inadvertida en la retención crónica.

Una retención es completa cuando la paciente no puede evacuar nada del contenido vesical e incompleta cuando el vaciamiento es parcial. Se denomina residuo a la cantidad de orina remanente en la vejiga luego de la micción.

Se dice que una retención urinaria es con distensión, cuando la suma del volumen miccional y del residuo superan la capacidad vesical normal (500 ml); sin distensión, cuando no la supera.

INCONTINENCIA URINARIA (I.O.)

Es un síntoma caracterizado, según la Sociedad Internacional para la Continencia (S.I.C.), por la pérdida involuntaria de orina por la uretra, objetivamente demostrable, y que ocasiona un trastorno higiénico o social. Según su mecanismo de producción se clasifica en:

- I.O.E.: de esfuerzo
- I.O.U.: de urgencia
- I.O. Ref.: refleja
- I.O. Reb.: por rebosamiento
- Mixtas: la combinación de éstas
- Extrauretrales (o falsas): fistulas, etcétera

Las causas que producen una pérdida involuntaria de orina en una mujer son múltiples y en ocasiones difíciles de entender y de explicar. No obstante, los avances de los métodos de estudio nos han permitido conocer cada vez más el complejo fenómeno de la fisiología normal y patológica de la micción. Hemos dejado fuera de la clasificación la I.O. psicógena, no por inexistente, sino porque su diagnóstico se hará por exclusión, luego de estudiar completamente a una paciente cuyo trastorno fundamental estará en la decisión de la oportunidad de la micción tal como ocurre por ejemplo en la demencia senil, en tal caso, en cuanto la paciente siente el deseo, orina en el lugar en que se encuentra, por carencia de sentido crítico. El tratamiento es de resorte psiquiátrico.

Incontinencia de orina de esfuerzo (I.O.E.)

Es la pérdida de orina que ocurre con los esfuerzos o ejercicios físicos; es la más frecuente de las formas de incontinencia de orina en la mujer adulta, presentando:

- a) Síntoma: La paciente dice que pierde orina cuando corre, camina o tose y no en otras circunstancias ni se acompaña de intenso deseo miccional previo, cesando la pérdida, inmediatamente después de que el esfuerzo finaliza. La polaquiuria que suele acompañar este cuadro es "preventiva" ya que la paciente sabe que pierde más fácil cuanto más llena está la vejiga.
- b) Signo: es cuando el médico ve la pérdida de orina, durante el examen, al hacer efectuar a la paciente un esfuerzo, al toser. Esto se realiza con la paciente en la camilla ginecológica; si no se demuestra la pérdida en esa situación, es necesario asegurarse de que la vejiga contiene por lo menos de 200 a 300 ml de orina, de lo contrario se llenará con solución fisiológica y se repetirá la maniobra de pie. Debe completarse el examen con el registro del residuo para descartar una incontinencia de orina por rebosamiento.
- c) La condición urodinámica: es que la pérdida de orina se produce porque la presión vesical supera la presión uretral sin contracción del músculo detrusor; el aumento de la presión vesical es secundario al aumento de la presión abdominal (tos, maniobra de Valsalva).

¿Qué posibilitaría la aparición de esta forma de I.O.? Básicamente la alteración de dos factores dife-

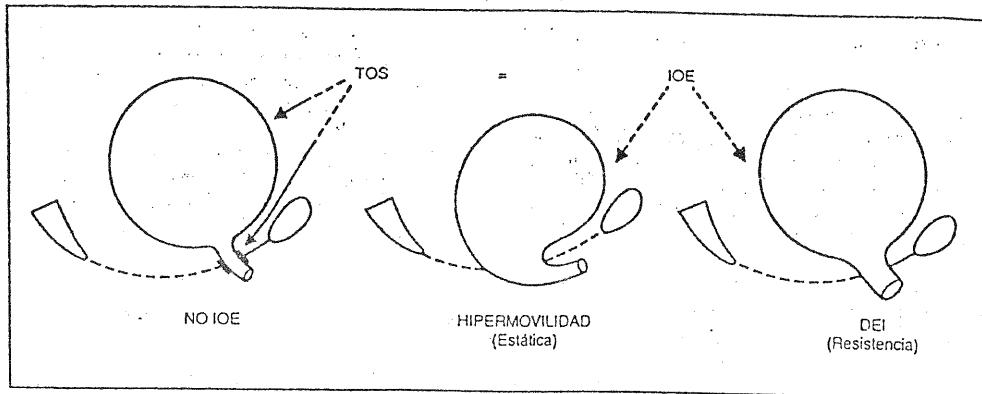


Fig. 27-12. Factores condicionantes de I.O.E.: hipermovilidad: (mala transmisión de la P. Abd. a la uretra) y DEI.

rentes y que en ocasiones se suman en una misma paciente:

- 1- La alteración de la estática vesicouretral (E)= Hipermovilidad
- 2- La disminución de la resistencia uretral (R)= DEI

1- La alteración de la (E), trae como consecuencia la salida del cuello vesical y de la uretra proximal de la cavidad abdominal durante el esfuerzo: formación del uretrocistocele. El concepto "dinámico" de esta alteración es muy importante ya que no se requiere que esta verdadera "hernia genital" permanezca todo el tiempo exteriorizada, constituyendo un prollapso anatómico bien establecido, basta con que se produzca la movilidad exagerada del confluente vesicouretral ante los esfuerzos. Esto hará que la presión abdominal se transmita sólo a la vejiga (no al cuello vesical ni a la uretra proximal) y actúe contra la resistencia uretral. Cuando ésta sea superada sobrevendrá la I.O.E. (fig. 27-12).

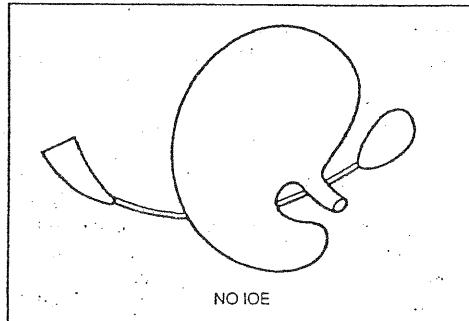


Fig. 27-13. Cistocele sin hipermovilidad uretral: *Protector*.

Por otra parte, si la estructura que constituye la "hernia" y sale del abdomen es la vejiga, mientras la uretra permanece en posición normal, ésta podrá entonces recibir la P. Abd. y no se producirá la I.O. (cistocele sin incontinencia). Más aún, es posible que al rotar y descender por debajo de la uretra, actúe comprimiéndola y evitando su descenso, (cistocele "protector"), situación que explicaría la aparición de la I.O.E. luego de la corrección del cistocele (fig. 27-13).

De allí que para evaluar a una paciente con un importante cistocele, se deba realizar la reducción del mismo, previo a la prueba de esfuerzo para comprobar la presencia de I.O.E. De hecho, algunas pacientes utilizan esta maniobra para favorecer la micción.

La "hernia pelviana" que representan el cistouretrocele, el histerocele, el rectocele, etc., se produce como consecuencia del trauma obstétrico, especialmente en las multíparas, partos difíciles, fetos grandes, etc. Estos ocasionan la relajación, distensión y desgarro de los ligamentos y de los elementos de fijación genitourinarios. Algunos autores han atribuido este trastorno de la estática a deficiencias hormonales (sobre todo cuando ocurren durante el clima), las cuales provocan alteraciones morfofuncionales del tejido fibroelástico y muscular que sirve de apoyo al complejo uretovesical, así como al tejido cavernoso uretral. En realidad las alteraciones hormonales no son causa suficiente para producir este tipo de incontinencia, sino un elemento más que se suma a la deficiencia básica.

El hábito constitucional es importante: son propensas a la incontinencia las pacientes obesas, asténicas e hipoplásicas, por la debilidad de los elementos de soporte y cierre vesicouretral.

También la insuficiencia funcional del elevador del ano puede tener participación en el proceso y con ese motivo se han ideado aparatos y prácticas

gimnásticas para mejorar su tonismo y corregir la I.O.E.

2- Como consecuencia de la disminución o pérdida de la presión uretral (P. Ura.) el aumento de la P. Ves. producido por los esfuerzos encuentra un tracto de salida "sin resistencia" y se produce la I.O.E. Este mecanismo permite comprender por qué "pequeños" uretroceles, con poca movilidad, presentan I.O.E. (baja P. Ura.).

Para alterar la resistencia uretral, es decir, disminuir la presión uretral, los agentes agresores deben actuar directamente sobre la pared misma de la uretra, sobre su vascularización o bien sobre su inervación, como ocurre en la cirugía en la que se "libera" ampliamente la uretra.

Es importante tener presente este aspecto, ya que suele ocurrir como consecuencia de la cirugía de la corrección estática, en la que luego aparece este tipo de I.O.E. En forma semejante actúan algunos fármacos antihipertensivos (alfa bloqueantes) y las enfermedades que afectan el S.N. periférico, como la diabetes.

La caída del tenor de estrógenos en el climaterio colabora con ambos mecanismos de la I.O.E., ya que aumenta, como dijimos, la movilidad uretrovesical y también favorece la reducción de la P. Ura.

Diagnóstico

Anamnesis

Se hace por la anamnesis, con las características ya descriptas de la forma en que pierde orina la paciente. Es importante interrogar los antecedentes obstétricos, si ha sido sometida a cirugías pelvianas o ginecológicas, fecha de menopausia, drogas que ingiere en forma permanente y enfermedades neurológicas o metabólicas.

Examen físico

Por el examen físico, tal como fuera expuesto anteriormente, se intenta demostrar la I.O.E. y relacionarla con una hipermovilidad del cuello vesical y 1/3 superior de la uretra con el esfuerzo (descenso).

Clasificación de la incontinencia urinaria al esfuerzo

Por las características de la pérdida, se caracteriza a la I.O.E. como:

a) Leve o grado 1: (2 o 3 paños por día). La pérdida es poca por vez y en cantidad total; ocurre de pie, con esfuerzos importantes de tos o estornudos.

b) Moderada o de grado 2: (5 o 6 paños diarios). La pérdida es mayor en volumen por vez; se requiere menos esfuerzo para provocarla y ocurre sentada o en decúbito dorsal al toser o estornudar.

c) Severa o grado 3: (más de 10 paños diarios). La pérdida es muy fácil en decúbito dorsal, es continua de pie y con volúmenes vesicales muy bajos; es casi privativa de la pérdida de resistencia uretral.

Métodos complementarios de diagnóstico

Laboratorio

El análisis de orina completo, especialmente del sedimento urinario, es de utilidad en el estudio y tratamiento de la paciente, prestando especial interés a la presencia de la hematuria, piuria o bacteriuria cuantificada por el urocultivo. Estos no son elementos asociados a la I.O.E. y su presencia obliga a la investigación, diagnóstico y tratamiento específico, previo al de la I.O.E.

Examen endoscópico (uretrocistoscopia)

No es de utilidad en el diagnóstico de la I.O.E., sólo sirve para descartar patología asociada en caso de que se sospeche su presencia. Es en cambio obligada en el estudio de las fistulas urinarias.

Examen radiológico

El estudio a realizar es una cistouretrografía de relleno y miccional con la paciente de pie y en oblicua o de perfil estricto.

Uretrocistografía. En 1921, Boeminghaus inició el estudio radiológico de la incontinencia urinaria al esfuerzo; posteriormente Mikulicz perfeccionó el método introduciéndolo en la investigación de este problema.

La uretrocistografía es una urografía parcializada de la topografía uretrovesical, de gran valor para el estudio de las perturbaciones miccionales, de su diagnóstico diferencial, de los fracasos del tratamiento de la incontinencia, así como de su producción después de intervenciones quirúrgicas correctoras.

Para el estudio de la forma, posición y movilidad uretrovesical se han empleado numerosas técnicas; una de las más usadas es la propuesta por Hodgkinson, que utiliza una cadena de bolillas metálicas, de 12 cm de longitud, (fig. 27-14). La técnica es simple. Se llena la vejiga con 150-200 ml de una solución de yoduro de sodio al 10-15% o de sulfato de bario al 40%. Para la colocación de la cadena se puede utilizar como conductor hasta la vejiga una sonda de Nélaton hendida longitudinalmente, bien lubricada, o una pinza de Bozeman, con la cual se toma a la cadena por uno de sus extremos y se la introduce en la uretra hasta más allá de su orificio

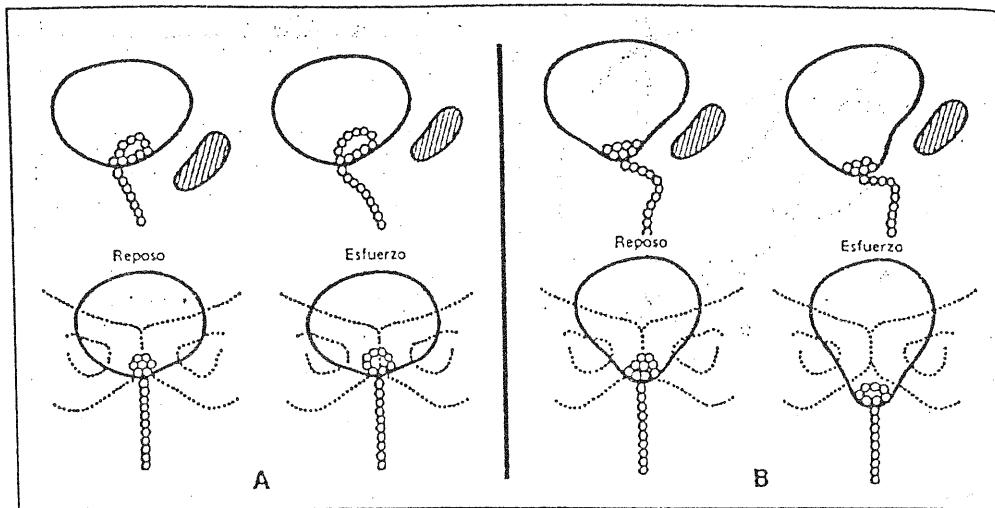


Fig. 27-14. Esquema de una uretrocistografía en la mujer normal (A) y en la incontinencia urinaria (B).

interno, es decir, en la vejiga; luego se hace girar la pinza sobre su eje y se suelta la presa. Hecho esto, se retira un poco la pinza y se retoma la cadena introduciéndola unos 5 eslabones más. A continuación se extrae la pinza.

Mediante este procedimiento se pueden conocer las relaciones de la cavidad vesical y la uretra, y en caso de cistocele, su grado de descenso y su topografía.

Se registran con facilidad los ángulos uretovesicales anterior y posterior, así como la dirección de la uretra, y por lo tanto el ángulo que forma con la vertical, su longitud y las modificaciones que experimenta como consecuencia del esfuerzo.

Las radiografías se obtienen estando la paciente de pie; se hacen cuatro tomas, dos de frente, una de ellas en reposo y la otra durante un esfuerzo, y luego dos laterales en las mismas condiciones.

En la nulípara normal el borde inferior de la vejiga en la toma frontal se encuentra en el medio de la línea articular pubiana; con el esfuerzo su desplazamiento es mínimo. La uretra ocupa la línea media. La toma lateral muestra las relaciones de la uretra con la vejiga, su ángulo anterior agudo y el posterior obtuso; el orificio uretral interno se halla en la unión del tercio posterior vesical con el medio. La vejiga presenta una forma ovoide de bordes lisos y la uretra una muy ligera curvatura de concavidad anterior.

En la multipara normal la silueta vesical aparece irregular, ondulada; en la toma de frente de la posición vesical es más baja y en los esfuerzos se comprueba un ligero descenso adicional. En la toma lateral se observan las relaciones anatómicas alteradas por deficiente soporte vesical; el orificio uretral interno se ubica en el medio de la base de la vejiga y la uretra está ligeramente elongada.

Con el esfuerzo se produce una rotación vesical hacia abajo y atrás, y, como consecuencia, el orificio uretral describe una curva de concavidad hacia arriba y el ángulo vesicouretral posterior es menos obtuso que en la nulípara.

La paciente con incontinencia urinaria al esfuerzo presenta un descenso vertical de la vejiga y la uretra y no hay rotación hacia abajo y atrás durante el esfuerzo. Al no producirse tal rotación, el orificio urinario se sitúa en el punto vesical más bajo. La "embudización" de la porción proximal de la uretra es parte integrante del proceso (fig. 27-15).

El estudio de gran número de pacientes con incontinencia urinaria al esfuerzo prueba que, como consecuencia del desplazamiento hacia abajo de la unión

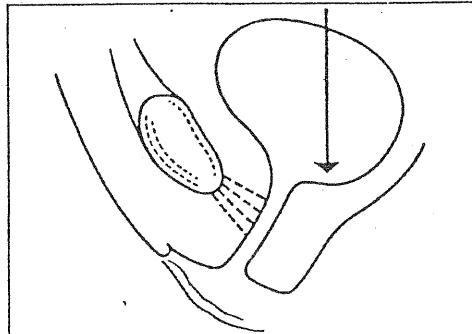


Fig. 27-15. Orientación normal (retrocervical) del eje de la fuerza hidrostática.

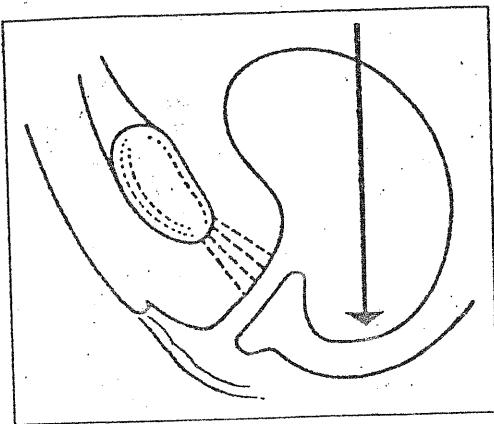


Fig. 27-16. Cistocele sin hipermovilidad uretral.

vesicouretral, el orificio interno de la uretra se ubica al nivel del mayor declive vesical, importando poco la altura de la vejiga si los ángulos uretovesicales son obtusos o si la relajación de los tejidos es mayor o menor.

En el síndrome de suspensión uterina y también en algunos casos de tumores pélvicos o de adherencias pélvicas muy extensas la vejiga es desplazada hacia adelante o comprimida desde arriba y atrás, y el plano del trigono vesical se inclina hacia adelante, de manera que la unión vesicouretral, en reposo o durante el esfuerzo, se halla en el punto más declive; en estos casos a la incontinencia al esfuerzo se suman habitualmente polaquiuria y micción imperiosa.

En la multipara continente con prolapsio genital, la mayor rotación posterior de la vejiga que acompaña a un pronunciado prolapsio genital hace a la paciente más continente, pues la unión uretovesical se halla por encima del punto más declive de la vejiga (fig. 27-16); a veces estas enfermas deben reducir previamente el colpocele para poder orinar.

Al respecto es interesante lo sugerido por Green, quien llamó la atención sobre la mayor o menor amplitud de la arcada subpubiana como factor predisponente de la incontinencia al esfuerzo. Normalmente, el ángulo subpubiano es de 120°, cuando su abertura es menor, en el momento del parto el polo fetal ejerce su mayor presión hacia atrás y puede lesionar las inserciones posteriores de los ligamentos pubovesicouterino. La consecuencia será el cistocele alto. En cambio, si el ángulo subpubiano es más abierto (120-160°), el polo fetal se desliza más fácilmente hacia adelante y puede traumatizar la parte anterior de esos ligamentos. El resultado es el descenso de la base vesical y de la uretra (uretrocistocele).

Como hemos visto, la uretrocistografía es un método informativo que pone de manifiesto las modificaciones anatómicas en la paciente incontinente, pero no aporta datos para apreciar la gravedad

del trastorno. Es útil para documentar la relación uretra-vejiga antes y después de la intervención quirúrgica, especialmente cuando ha fracasado una operación anterior.

La cinerradiología. Consiste en la filmación radioscópica de un proceso dinámico; aplicada al mecanismo miccional ha proporcionado las mejores enseñanzas acerca de su fisiología y fisiopatología. Su empleo no está al alcance de la práctica corriente.

Radiografía de la columna lumbosacra. En más de una ocasión ha permitido descubrir la existencia de una espina bifida oculta responsable de la incontinencia de orina.

Es también de interés la evaluación bajo pantalla del esfínter estriado uretral, para lo cual, una vez establecida la micción, se solicita a la paciente que la interrumpe (stop test), observándose en la paciente normal que el tercio medio uretral se estrecha y que la porción proximal del líquido contenido en la uretra se "ordeña" hacia la vejiga en los próximos 4 a 5 segundos, quedando la uretra vacía y el cuello cerrado.

Si la interrupción no ocurre o se demora en el tiempo se está frente a una insuficiencia esfinteriana estriada. Si la micción se interrumpe pero la uretra proximal y el cuello permanecen llenos de contraste, se trata de una incompetencia del cuello vesical o de una insuficiencia esfinteriana intrínseca.

Estas pruebas radiológicas son muy útiles en la evaluación de la I.O.E. recidivada, donde es preciso establecer el factor predominante de la I.O., así como el examen urodinámico.

Examen urodinámico

Es sin duda el método que más correctamente nos permite definir el mecanismo fisiopatológico que produce la I.O., es útil sobre todo en el diagnóstico diferencial con otros mecanismos de pérdida, en los que la clínica (anamnesis y examen físico) sea confusa o sugiera etiología mixta, así como en la I.O.E. recidivada. No creemos que deba realizarse de rutina en la paciente portadora de I.O.E. pura y virgen de tratamiento.

Los estudios básicos serán la cistometría y la determinación de la resistencia uretral, con la comprobación de la transmisión de la P. Abd. a la uretra.

En la I.O.E. la cistometría es normal, sólo que durante la fase de llenado se comprobará que la tos o la maniobra de Valsalva producen pérdida de orina, sin contracción del detrusor. La presión uretral suele ser baja en este grupo de pacientes, aunque puede ser normal.

El registro de la presión uretral alcanza valores mínnimos, menores de 20 cm de agua, en las uretras "abiertas" por deficiencia esfinteriana intrínseca (factor resistencia) o su equivalente, una presión de pérdida activa de Valsalva menor de 60 cm de agua.

Se puede comprobar (por uretrocistometría) la deficiente transmisión de la P. Abdominal a la uretra.

Tratamiento

Una vez hecho el diagnóstico, como ya lo señalamos, en los casos puros y vírgenes de tratamiento quirúrgico previo, la elección del tratamiento se hará en base a la anamnesis y a un cuidadoso examen físico.

Los recursos terapéuticos pueden agruparse en procedimientos médicos y quirúrgicos.

Tratamiento médico

Tiene los objetivos siguientes:

- El tratamiento médico o no quirúrgico está dirigido a aliviar o a resolver el problema de la incontinencia urinaria en aquellas mujeres que la padecen en un grado leve.
- Con el mismo criterio se la indica en aquellas pacientes que no puedan o no quieran ser intervenidas quirúrgicamente.
- Puede acelerar la curación y hacerla más completa en aquellos casos que tienden a la regresión espontánea (por ej.: I.O.E. de posparto).
- Es auxiliar y complemento del tratamiento quirúrgico, tanto si se emplea en el pre como en el posoperatorio.

Las medidas terapéuticas pueden ser: dietéticas; farmacológicas, kinesiológicas e instrumentales.

Tratamiento dietético. La obesidad y la desnutrición pueden agravar el síndrome de I.O.E. En estos pacientes, la dieta será bien balanceada (reducir glucidos en las obesas y aumentar las calorías en las desnutridas). Sistématicamente, la dieta debe ser rica en proteínas, minerales y vitaminas hidro y liposolubles.

Tratamiento farmacológico. Está representado básicamente por los estrógenos y los alfa adrenérgicos.

El uso de los estrógenos, está indicado cuando hay evidencia de déficit hormonal, particularmente en el climaterio.

Si bien en algunos casos se comprueban mejorías significativas, su indicación más precisa sería en la preparación para la intervención quirúrgica. El estrógeno más recomendable es el estriol (Orgestriol 1000) o el diacetato de 16 alfa hidroxiestrona (Colporon 500) administrados por vía oral, los cuales ejercen la acción trófica sobre la uretra, el cuello uterino, la vagina y la vulva sin provocar hemorragia uterina por deprivation.

También se emplean los alfa adrenérgicos, drogas muy potentes y efectivas en conseguir aumento de la presión uretral. Tienen la dificultad de no poder administrarse a las pacientes hipertensas o con insuficiencia coronaria. Se utiliza la fenilpropanolamina

en comprimidos de 50 a 70 mg/día, administrándolo luego a la menor dosificación útil.

Tratamiento fisioterápico. Se ha intentado la recuperación funcional de los músculos perineales mediante ejercicios que se pueden hacer con un dispositivo (perineómetro de Kegel) introducido en la vagina, el cual registra su actividad muscular. Se instruye a la enferma para que contraiga los músculos perineales, haciendo series de contracciones, varias veces al día. Los progresos se comprueban midiendo la fuerza de la contracción perineal mediante el "perineómetro".

En la práctica, este método es hoy sustituido por las series de contracción voluntaria de los músculos perineales fuera del momento de orinar, imitando el gesto de cortar el chorro miccional. Puede resultar más fácil para localizar los músculos correctos a entrenar, la asociación de esta gimnasia con pesas progresivas (conos) que deben ser retenidas dentro de la vagina durante el día en varias sesiones de 15 a 30 minutos. En forma pasiva, se ha propuesto utilizar la electroestimulación de la musculatura perineal en sesiones periódicas, de 15 a 30 minutos por día con distintos tipos de corriente y a dosis máximas según tolerancia. Los resultados obtenidos en general son buenos, mejorando o curando aproximadamente al 50% de las pacientes. La dificultad consiste en mantener la adherencia a estas prácticas para que los resultados sean más duraderos.

Recursos instrumentales o protésicos. Se han desarrollado numerosos e ingeniosos adminículos que pasando por los conocidos pesarios (anillos de caucho) han sido reemplazados por esferas de distintos materiales, algunas inflables que mantienen reducido el cistouretrocele a la vez que ejercen un cierto grado de compresión uretral. Existen además dispositivos de oclusión intrauretral construidos con materiales como el teflón o las siliconas, alguno de estos accionado por electroimanes externos que permiten no sólo la oclusión de la uretra sino también permitir el vaciamiento vesical turboasistido. Estos últimos comparten la alta efectividad en conseguir la continencia y las dificultades provenientes de la intolerancia (sensación de cuerpo extraño), y las infecciones urinarias.

Los pañales o absorbentes para adultos que suelen reservarse como último recurso cuentan con mejor tolerancia gracias a la adecuada confección de los mismos, con mejores materiales y a la incorporación de polvos coloidales que transforman la orina en gel en una proporción de 10 a 1 por gramo, mejorando su prestación.

Tratamiento quirúrgico

Tiene por objeto restablecer la normalidad funcional mediante la restauración anatómica, al reponer la uretra y el cuello vesical en el abdomen por una

parte y por la otra proveer apoyo y cierto grado de compresión para corregir el déficit de la resistencia uretral. Los estudios en el pasado (minuciosas investigaciones anatómicas, embriológicas, histológicas, etc.) posibilitaron un mejor conocimiento de las estructuras en juego y dieron lugar a ingeniosas operaciones que luego cayeron en desuso en general por sus mediocre resultados a largo plazo. Se calcula que hasta 1968, se habían ideado 18 técnicas originales, que con sus posteriores variaciones elevaron esta cifra a 157.

Las vías utilizadas para las intervenciones quirúrgicas son: la vaginal, la suprapúbica o ambas combinadas (véase *Operaciones ginecológicas*). Mencionaremos como ejemplo sólo algunas de las más conocidas.

Vía vaginal (colpouretrocistorráfia y colpoperi-neorrafia). Desde comienzos de este siglo, la rafia de las formaciones musculares lisas del cuello vesical, y tejidos parauretrales propuesta por Kelly en 1911, ha constituido el tratamiento quirúrgico clásico de la I.O.E.

Son numerosas las técnicas vaginales descriptas, por lo que sólo mencionaremos algunas de ellas:

- Operación de Kelly: consiste en la plicatura de la uretra y el cuello vesical mediante tres puntos en U horizontales que toman los tejidos parauretrales y paravesicales, aproximándolos a la línea media.
- Operación de Kennedy: es semejante a la anterior. Se agrega como refuerzo un plano formado por la fascia vaginal, previamente diseccionada, en la zona uretrovesical.
- Operación de Marion: plicatura de la uretra y formación de un plano muscular de apoyo por la sutura en la línea media de los músculos isquiocavernosos.
- Operación de Royston-Rose: hace previamente a la técnica propuesta por Kelly, dos puntos en dirección paralela a la uretra (para reforzar el trigono) y luego la operación de Kelly.
- Operación de Martius: refuerza la sutura uretrovesical con la ayuda del bulbo cavernoso.
- Operación de Berkow: desplaza el meato urinario hacia adelante para alargar la uretra y facilitar la colocación de los puntos de Kelly. La aparición de tantas técnicas vaginales como las descriptas y otras variantes como las de Te Linde, Ball, Ingelman, Soundberg, etc., todas ellas acompañadas de la rafia del elevador del ano, se explica en parte por la poca durabilidad de los buenos resultados iniciales obtenidos por esta vía. Para superar este inconveniente surgieron las operaciones abdominales y las combinadas.

Vía abdominal. Mediante una incisión abdominal suprapubiana, se llega al espacio prevesical de

Retzius para corregir desde allí la alteración de la estática uretrovesical.

• Operación de Marshall-Marchetti-Krantz: se practica la fijación retropubiana de la uretra y del cuello vesical con puntos que, por una parte, toman los tejidos parauretrales y, por otra, el periostio retropubiano; al anudarse los puntos se eleva la unión uretrovesical con respecto a la base vesical y se restablece la ubicación intrabdominal del cuello vesical y la uretra, así como se restablece el ángulo uretrovesical posterior.

Esta operación, descripta en 1949, sufrió una serie de objeciones:

- 1 El periostio es a veces delgado y friable, lo que dificulta la colocación de los puntos.
- 2 La uretra se fija en el pubis por tejidos fibrosos, lo que ocasionalmente interfiere en la recepción de la presión abdominal por la uretra.
- 3 Se pueden producir algunas complicaciones: hematuria, hematomas del espacio de Retzius, periostitis del pubis.

Por estos motivos surge en 1960 la:

• Operación de Burch: los puntos toman la pared vaginal en las vecindades del cuello vesical a ambos lados de la línea media y la fijan los ligamentos de Cooper. Sus resultados son muy buenos y las complicaciones menos frecuentes que con la operación Marshall-Marchetti-Krantz.

Vías vaginal y suprapúbica combinadas.

• Operación de Pereyra: propuesta por este autor en el año 1959. Consiste en la suspensión de las paredes vaginales parauretrales por puntos transferidos con una aguja especial pasada desde el abdomen luego de la realización de una pequeña incisión suprapubiana transversal, que llegue hasta la zona aponeurótica. Esta idea de suspensión del cuello vesical con agujas posteriormente, sufrió numerosas modificaciones (Stamey, Raz, Guites, entre las más reconocidas). Nosotros mismos introdujimos una modificación a la técnica original por la cual se libera totalmente la uretra (uretrolisis), colocándose dos puntos a cada lado del cuello vesical, que luego son llevados hasta la zona de incisión suprapubiana por medio de una aguja especialmente adaptada para este fin, sin solidarizar los tejidos vaginales en la suspensión vesicouretral suturando la colpotomía en forma independiente. Es un método rápido, poco agresivo y que permite corregir, cuando se presentan juntos, la I.O.E. y el prolapsode genital.

Como síntesis de las distintas técnicas propuestas, podemos concluir que la tendencia actual es adoptar

la técnica más eficaz y además duradera. Por lo cual diremos que para aquellos casos de I.O.E. puros (sin uretrocistocle importante), se pueden utilizar indistintamente una operación abdominal (tipo Burch o Marshall-Marchetti-Krantz) o una vaginal con agujas de transferencia de la suspensión cervicouretral al abdomen (tipo Pereyra modificada). Eligiendo esta última cuando hay que resolver simultáneamente un prollapso genital: histerocele o rectocele.

El otro objetivo del tratamiento quirúrgico puede estar enfocado a conseguir un aumento de la resistencia uretral, con técnicas diferentes y menos frecuentemente utilizadas; entre las que podemos considerar:

- Inyección para y periuretral de sustancias inertes (resinas, teflón en pasta, grasa, colágeno, etc.) con el objeto de conseguir la coaptación de las paredes uretrales.
- Colocación de un esfínter artificial: el más popular hoy es el modelo Scott (modificado) (AMS 800), que consta de: un manguito inflable colocado alrededor del cuello vesical, un depósito (balón presurizado) de donde pasa el líquido hacia el manguito por diferencia de presión y de una bomba de ubicación subcutánea. Con el manguito inflado se comprime la uretra y la orina no escapa. La corriente se invierte (del manguito al depósito) cuando se desea la micción, empleando la bomba, la cual se acciona realizando una compresión.
- Aunque es muy eficiente y de probada duración, es por cierto un recurso de excepción para el tratamiento de la incontinencia urinaria quedando reservada para situaciones muy especiales como el caso de las vejigas neurogénicas (mielomeningocele)
- Las operaciones de "cincha" o "hamaca" (Goebel, Stockel, Aldridge) al pasar por debajo de la uretra, además de suspenderla, ejercen cierta compresión sobre la misma, o mejor aún le ofrecen un plano firme contra el cual se puede aplicar la presión abdominal. Por sus buenos resultados alejados, han superado también la prueba del tiempo y están especialmente indicadas cuando es importante corregir la resistencia uretral (DEI), hecho frecuente en la IOE recidivada.

Incontinencia de orina de urgencia (I.O.U)

Es la pérdida involuntaria de orina por uretra asociada a un intenso deseo miccional. Hay que distinguir fisiopatológicamente un mecanismo motor (M), cuando en el estudio urodinámico se detectan contracciones no inhibidas (C.N.I) en la fase de llenado y que condicionan la pérdida de orina en ese momento, por la contracción involuntaria del detrusor.

El otro mecanismo, es sensitivo (S), y como su nombre lo indica, es provocado por la irritación de las terminaciones nerviosas (cistitis, cáncer, etc.) que generan una micción incontrolable, en ausencia de C.N.I.

Las contracciones no inhibidas se pueden presentar asociadas a una enfermedad neurológica (hiperreflexia), (vejiga neurogénica), como ocurre por ejemplo en: Parkinson, arterioesclerosis cerebral, hemiplejia, tumor cerebral, etc. Pueden presentarse asociadas a la obstrucción infravesical (rara en la mujer) o bien, no asociadas a enfermedad neurológica ni a obstrucción, es decir, idiopáticas. Esta última forma de presentación es bastante frecuente en la población feiminenina adulta normal (10%).

La I.O.U. predomina en ambos extremos de la vida; en la niña mayor de 5 años, prolongándose hasta a los 8 a 10 años, como consecuencia de "inmadurez neurológica" del circuito I, y en las ancianas, en las cuales predomina como mecanismo prevalente de incontinencia, probablemente por arterioesclerosis cerebral o asociada a otros fenómenos neurológicos degenerativos, habitualmente no identificables con facilidad en la evaluación clínica.

Al examen físico, con excepción hecha de una enfermedad neurológica evidente, no se descubre ninguna alteración especial y si no se asocia a otro tipo de incontinencia de orina (es decir cuando es pura), el diagnóstico se realiza con cierta facilidad.

Es imprescindible realizar pruebas de laboratorio como el sedimento urinario y el urocultivo, los cuales deberían resultar normales en la incontinencia de orina de urgencia motora (I.O.U.M.) y eventualmente patológicos en la sensitiva (S) (heinaturia, piuria, bacteriuria).

Ante la sospecha clínica de una IOUM, se puede medicar directamente a las pacientes sin más, con anticolinérgicos/antiespasmodicos.

Si se realiza un examen endoscópico (indicado ante la presencia de un sedimento patológico), se puede comprobar trabeculación vesical, celdas y columnas en la I.O.U.M. Mientras que en I.O.U.S., es posible detectar al factor causal: inflamación, litiasis, tumores, etcétera.

Estudio urodinámico. Es innecesario ante un cuadro clínico puro, con análisis de laboratorio normales; es muy útil en caso de incontinencia de orina mixta o ante el fracaso de la terapéutica (anticolinérgicos). Demostrará la incontinencia por contracción no inhibida del detrusor: I.O.U.M. o bien en su ausencia, una hipersensibilidad tal a la distensión que genera una micción irrefrenable = I.O.U.S.

Por otra parte identificará con claridad a la obstrucción (a la que puede estar asociada la CNI y la IOUN), caracterizada por alta presión vesical en la micción, con flujo urinario bajo y prolongado.

Los anticolinérgicos más usados son: el emepronio

200 mg, 2 o 3 comprimidos por día; el bromuro de propantelina (Pro Banthine) a la dosis de 15 mg, 3 a 6 comp./día; el clorhidrato de oxibutinina 5 mg (Ditropán) en comprimidos, 2 o 3 tomas diarias. Como antiespasmódico, se puede utilizar el flavoxato (Bladuril) también en 2 o 3 tomas diarias, así como los derivados de la hioscina (Buscapina).

El tratamiento antes mencionado es inefectivo o de escasa significación en la I.O.U.S., cuyo tratamiento es el específico de la enfermedad causal.

Incontinencia de orina refleja (I.O.Ref.)

La incontinencia de orina refleja es, por definición, una pérdida involuntaria de orina por uretra que ocurre en los lesionados medulares, por un *reflejo patológico*, usualmente en ausencia de deseo miccional. Se trata de un grupo muy especial de pacientes, cuadripléjicos o parapléjicos, que serán considerados más adelante. Basta referirnos aquí a que sus micciones son reflejas o involuntarias, es decir, una verdadera incontinencia, que la paciente aprende a predecir y a manejar despertando este reflejo por percusión hipogástrica o por pellizcamiento pubiano, para evitar ser sorprendida por la micción refleja y su consecuencia lógica, el engorgo de la "mojadura" inoportuna.

Incontinencia de orina por rebosamiento (I.O.Rebo.)

Es la pérdida involuntaria de orina por uretra que se produce asociada a la *distensión vesical*. Es un mecanismo pasivo, donde la presión vesical supera a la uretral sin que exista una contracción del detrusor. Como la definición lo señala, la condición es la distensión vesical. La orina llega a la vejiga constantemente y va estirando sus paredes, hasta que alcanza el máximo de elasticidad física y la presión comienza a subir; el cuello vesical se deforma por la tracción de las fibras musculares y elásticas y la orina comienza a "volcarse", a desbordar por la uretra hacia el exterior.

Esta situación ocurre cuando la vejiga ha sido "de-nervada", interrumpida su conexión con el SNC (vejiga *neurogénica*), como se puede ver en las lesiones producidas por las operaciones de amputación abdomino-perineal del recto por cáncer de este órgano (Miles), en la anexohisterectomía radical (Wertheim). Otra situación es la vejiga miógena, es decir cuando las fibras musculares han sido reemplazadas por fibrosis (por ej.: en las vejigas posobstructivas).

El cuadro está caracterizado por la pérdida permanente de orina, empeorando por los cambios de posición, y por la presencia de un globo vesical. La valoración de la capacidad vesical (micción espontánea sumada al residuo posmicticional) corrobora la

distensión, pudiendo alcanzar la vejiga volúmenes de 2 o 3 litros de orina.

Estas pacientes cuando tosen, o realizan algún esfuerzo, incrementan su incontinencia y pueden simular una I.O. de esfuerzo severa grado III, por lo que nunca debe omitirse la medición del residuo en la evaluación de la I.O.

Estas pacientes pueden no tener inicciones, o bien tienen evacuaciones incompletas de la vejiga, por hipoactividad del detrusor u obstrucción crónica, que condicionan una retención crónica de orina, incompleta, con distensión vesical.

Luego de detectado el globo vesical y comprobada una capacidad muy aumentada, el estudio de la paciente se completará con una ecografía renal bilateral (o un urograma excretor, si la creatinimemia está por debajo de los 2 mg/l) para estudiar la repercusión sobre el aparato urinario alto (uretrocistonefrosis).

El examen uretrocistoscópico pondrá en evidencia la causa "anatómica" de una obstrucción, así como una vejiga de esfuerzo, o bien será normal, excepto por las adelgazadas paredes vesicales en las que imprimarán fácilmente las asas intestinales (vejiga hipotónica).

El estudio urodinámico es imprescindible para determinar el estado del detrusor, su sensibilidad, su reflexia y distinguir entre:

- a) *Parálisis o hipoactividad*
- b) *Obstrucción infravesical*, con su característico patrón de alta presión y bajo flujo.

Hecho el diagnóstico de I.O.Rebo., el tratamiento consiste en evacuar la vejiga.

- Si existiera una obstrucción: desobstruir es obligatorio.

La evacuación vesical se puede favorecer con:

- Micción horaria, cada 3 o 4 horas (en especial cuando el deseo miccional sea pobre).
- Compresión abdominal (Credé) o micción de prensa o con esfuerzo.
- Colinérgicos: clorhidrato de betanechol (Urecholine, Miotonachol) 25 mg en comprimidos, a la dosis de 50-70 mg/día.
- Alfa 1 bloqueadores: terazosina (Isontyn), doxazosina (Cardura), o el superselectivo bloqueador alfa 1 c tamsulosina (Secotex), en comprimidos de una toma diaria, con el objeto de reducir la resistencia uretral y favorecer el vaciamiento.
- Cateterismo vesical: permanente o intermitente. Preferimos este último, recomendando se realice en forma limpia (no estéril), por la propia paciente, 3 o 4 veces por día. Con esto, la paciente se mantendrá seca y con buen control de la infección urinaria, previniendo (o tratando) la dilatación del aparato urinario alto.

VEJIGA NEUROGENICA

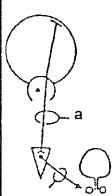
Se entiende por tal la disfunción vesicouretral secundaria a una lesión neurológica. Tal como fuera expuesto anteriormente, la relación entre el sistema nervioso y la función del aparato urinario inferior es muy estrecha y dependiente, de allí que resulte comprensible que una lesión en el sistema nervioso pueda traer aparejada una disfunción vesicouretral.

La disfunción resultante, como se desprende de la definición, no es sólo de la vejiga sino también de la uretra. Como consecuencia de la lesión, la vejiga puede resultar normal, hiperactiva o hipoactiva y asociarse a una uretra normal, hiperactiva o hipoactiva.

1. Vejiga hiperactiva: El reflejo se anticipa, aparecen contracciones no inhibidas en la fase de llenado y, en ocasiones, pobre acomodación o complacencia. Todo esto implica una disminución de la capacidad funcional. Su traducción clínica es la polaquiuria, la urgencia miccional y la incontinencia por urgencia, cuando las lesiones son altas, troncoencefálicas o del circuito I (tumores, hemiplejia, Parkinson y arterioesclerosis entre otras). Lo que se afecta principalmente es la capacidad de inhibir el reflejo normal de la micción. También puede existir una micción totalmente refleja, frecuente en las lesiones más bajas, medulares o del circuito 2 (parapléjicos o cuadripléjicos) donde el reflejo normal es reemplazado por otro patológico, segmentario (en S2-S3-S4), en general sin deseo miccional y con frecuencia asociado a la disinergeria vesicoesfinteriana estriada, es decir, que con la contracción del detrusor el esfínter estriado se contrae (en lugar de relajarse). Cuando la hiperactividad vesical es de origen neurológico conocido, se la denomina hiperreflexia.

2. Vejiga hipoactiva: se caracteriza por presentar un reflejo débil o ausente y el deseo miccional retrasado, apagado, con lo cual la capacidad vesical se verá aumentada, alcanzando con frecuencia 1 o 2 litros (globo vesical) condicionando micciones muy espaciadas.

Clasificación neuro-urodinámica de la vejiga neurogénica



	NIVEL	VEJIGA	URETRA
	• SUPRA sacral	• HIPER reflejica	• Normal • HIPER activa
	• Sacral o Periférica	• HIPO-A reflejica	• HIPO activa • Normal

Fig. 27-17. Correlación del nivel de lesión neurológica con la disfunción resultante.

ciadas con esfuerzo abdominal y evacuación incompleta. La incontinencia por rebosamiento es común en este tipo de vejiga neurogénica.

Las lesiones neurológicas frecuentemente asociadas a la diabetes, el mielomeningocele, las operaciones de Miles (amputación abdómino-perineal del recto) y la de Wertheim (anexohisterectomía radical), etc., suelen provocar este tipo de vejiga neurogénica.

Cuando la hipoactividad es de origen neurológico reconocido se la denomina *hipo o arreflexia*.

Desde el punto de vista de la uretra, ésta también se verá afectada, ofreciendo por ejemplo una mayor resistencia a la salida de la orina y se denomina *hiperactiva*; siendo esta hiperactividad dependiente de la musculatura lisa (cuello) o de la estriada (esfínter estriado de la uretra). Si la uretra está relajada o bien paralizada como consecuencia de una afección neurológica, será entonces *hipoactiva*.

- Las lesiones neurológicas situadas por encima de S2 (suprasacrales), es decir, que respetan al cono medular, comparten las características de producir una vejiga hiperactiva o hiperrefléjica.
- Las lesiones a nivel de S2 a S4 (sacrales) a nivel de las raíces nerviosas o de los nervios (periféricas) sean éstas sensitivas, motoras o mixtas, producirán vejigas hipoactivas o hiperrefléjicas.
- Raz ha propuesto clasificar la vejiga neurogénica según la función de la vejiga y la uretra: normo/hipo/hiperactivas.
- Nosotros creemos de utilidad asociar a esta clasificación el nivel de la lesión (suprasacrales/ sacrales/ periféricas).
- Otra clasificación útil es la de Bradley, quien propone denominarlas por el circuito lesionado: vejiga neurogénica por lesión del circuito 1 - 2-3 y 4, y la combinación de éstos.
- Aunque lo antes descripto es una generalización bastante esquemática, ya que las pacientes se presentan frecuentemente con lesiones incompletas y mixtas, no obstante lo cual, este esquema propuesto resulta de suma utilidad para la comprensión de los trastornos de la micción provocados por las lesiones neurológicas.
- El diagnóstico requiere de una completa evaluación: clínica, radiológica, endoscópica y urodinámica, siendo este último el estudio más preciso para definir "el estado funcional" del aparato urinario y condicionar la terapéutica.
- La terapéutica, multidisciplinaria, tiene lineamientos generales desde el punto de vista urológico, y éstos son:
 - Preservar la función renal.
 - Recuperar la micción, o bien devolver la paciente a la sociedad lo más independiente posible. Esto incluye un buen control de la

incontinencia urinaria, situación a veces difícil en la mujer, teniendo en cuenta que aún no existen métodos eficaces de colectar la orina fuera del organismo.

Por ello es preferible "transformar" a las incontinentes irreductibles en retenciónistas (por medios farmacológicos, quirúrgicos, etc.) y vaciar periódicamente su vejiga con autocateterismo intermitente limpio (ver I.O.Rebo.) y mantener a la paciente seca.

SINDROME URETRAL

Este cuadro se caracteriza por la presencia de "síntomas uretrales" tales como: disuria, ardor miccional, dolor hipogástrico, polaquiuria, urgencia miccional con orina estéril o de bajo conteo de colonias de gérmenes en el urocultivo ($<10^5$).

Las pacientes, en general, son de mediana edad. Este conjunto de síntomas y signos agrupa a una gran variedad de factores etiopatológicos, que no merece la

pena ser identificado como un cuadro independiente, o un "síndrome".

Distintas entidades anatomo-patológicas o funcionales, se "descubren" causando estos síntomas y si bien los porcentajes en las diferentes estadísticas variarían, según Diokno habría que esperar:

- Hiperactividad vesical: 35%
- Hipoinactividad vesical: 15-20%
- Cistitis intersticial: 30%
- Espasticidad uretral: 5% (mala relajación de la musculatura lisa o estriada en la micción)
- Carcinoma in situ vesical: 1%
- Como se puede apreciar, lo que sucede en realidad es que a este grupo de pacientes no se le hizo diagnóstico hasta que no se emplearon los métodos adecuados, que deben incluir: un estudio urodinámico y una uretrocistoscopia más biopsia.
- Desde luego el tratamiento adecuado será el del factor etiológico o fisiopatológico.

Heridas y fistulas genitales

El aparato genital femenino por su anatomía y fisiología está expuesto a lesiones de carácter traumático, que por su índole agruparemos en: causadas por la práctica sexual; tocogenéticas; accidentales.

Las heridas, según las circunstancias, serán contusas o abiertas (estas últimas se presentan como desgarros) y, con menos frecuencia, perforantes o incisivas.

HERIDAS CAUSADAS POR LA PRACTICA SEXUAL

Se deben distinguir las que ocurren normalmente, como sucede en la desfloración, de las de carácter patológico, que dependen: a) de la desproporción entre los órganos copuladores de ambos性; b) la falta de elasticidad de los tejidos (hipoplasia genital, atrofia posmenopáusica); c) coitos violentos, realizados con gran excitación o en caso de violación; d) posiciones anormales; e) prácticas sexuales aberrantes.

Lesiones himenales

La laceración del himen en la desfloración es por lo general poco significativa. Se acompaña de ligero dolor y escasa hemorragia, pero eventualmente la pérdida sanguínea es copiosa por la lesión de alguna pequeña arteria. Por el contrario, en ciertos casos el desgarro del himen, dadas sus particulares características anatómicas, no se produce sino en el momento del parto.

Lesiones vulvares

Como consecuencia de coitos violentos pueden observarse hematomas en los labios mayores o menores de la vulva y a veces laceraciones poco importantes por su superficialidad, pero que en algunas ocasiones revisten un carácter más serio, casi siempre imputables a violación, comprobándose desgarros en la fosa navicular con posibles prolongaciones en profundidad.

Lesiones vaginales

La mayoría de las heridas son superficiales y situadas en la parte anterior del órgano, con frecuen-

cia producto del desgarro hiemal; otras son de trazo lineal, poco profundas, de extensión variable, desde 1 o 2 cm hasta las que alcanzan la cúpula vaginal, localizadas habitualmente en la pared lateral derecha. Cuando la herida se produce en sentido transversal, casi siempre ocupa el fórnix posterior de la vagina.

La introducción de objetos diversos con fines sexuales (masturbación) puede ser la causa de desgarros anfractuosos de la vagina.

Falsas vías paragenitales

Son de observación muy poco frecuente. La condición natural de los tejidos (hipoplasia) facilita su producción, casi siempre dependiente de la violencia con la cual se intenta el coito (estupro, violación, etcétera).

En las falsas vías paravaginales el pene se introduce generalmente por la base himenal y desprende la vagina de los tejidos vecinos y a su vez puede lesionar el esfínter externo del ano o la pared anterior del recto. También se han observado falsas vías siguiendo a laceraciones en la cúpula vaginal, extendidas al tejido pelvisubperitoneal y que, en casos excepcionales, han llegado a desgarrar el peritoneo.

Síntomatología. El dolor inicial, por lo común intenso, que se atenúa con rapidez, y la hemorragia de magnitud variable, son los síntomas habituales. La hemorragia puede ser abundante si la herida, por su profundidad y ubicación, interesa plexos venosos. La posible lesión de órganos vecinos agrega otros síntomas, como incontinencia de gases y materia fecal, hemoperitoneo, etcétera. La infección de las heridas, aparte de procesos sépticos en zonas vecinas a la traumatizada, puede ser causa de abscesos del ligamento ancho, peritoneo, etcétera, con un cortejo sintomatológico que se sumará a las manifestaciones ya citadas.

Tratamiento. Cuando las heridas son superficiales y la hemorragia es poco importante, basta el tamponamiento vaginal; si la lesión es profunda, se practicarán la hemostasis y la sutura de ésta, y si ha intervenido órganos vecinos se procederá a la reparación consiguiente. El empleo preventivo de antibióticos es aconsejable.

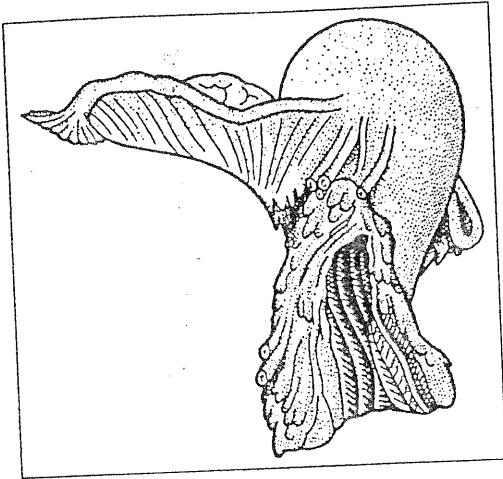


Fig. 28-1. Rotura uterina.

LESIONES TOCOGENÉTICAS

Durante la gravidez el aparato genital está expuesto a sufrir diversas lesiones particularmente en el curso del parto; las más frecuentes radican en el cuadro uterino y región vulvoperineal, pero las más graves son las que se producen a nivel uterino supracervical.

Rotura uterina

Este grave accidente, por fortuna poco habitual, se observa excepcionalmente durante el embarazo, y cuando ocurre, suele acontecer en el tercer trimestre y de preferencia en el último mes; la mayoría de los casos suceden mientras progresá el trabajo de parto (fig. 28-1).

Etiopatogenia. Hay factores que hacen posible la rotura uterina en forma espontánea y por lo tanto son predisponentes, mientras que otros son directa o indirectamente agresivos, o sea, traumáticos. Entre los primeros cabe mencionar:

1) **Cicatrices.** Generalmente el desgarro de la pared uterina se produce en el lugar donde se hallan cicatrices de las cesáreas anteriores o de miomectomías. Con respecto a las cesáreas debe destacarse que la rotura es más frecuente cuando la histerotomía se hizo en sentido vertical que en el horizontal, pues en la primera la incisión se extiende a veces al cuerpo (segmento corporal), en tanto que las horizontales son segmentarias y cicatrizan mejor.

2) **Factores productores de distocia.** Son los responsables del notable adelgazamiento del segmento inferior por su extrema distensión: estrechez pelviana, presentaciones de tronco o cefálicas deflexionadas (cara, frente). hidrocefalia, tumor previo. Pre-

dispone a estas lesiones la multiparidad, por el debilitamiento de las paredes uterinas determinado por los partos repetidos.

3) **Hipoplasia uterina, malformaciones** (generalmente úteros bicornes de paredes hipoplásicas), **endometrosis del fondo uterino, embarazo angular.**

Las roturas traumáticas son causadas por la acción contundente directa sobre el útero (golpes de índole diversa, caídas sobre el vientre) o indirecta, por contragolpe (caídas sobre las nalgas, accidentes automovilísticos, etcétera); otras veces son iatrogénicas, generalmente al efectuar maniobras (hoy poco empleadas) con dilatación cervical incompleta; por ejemplo, versión interna al desplazarse la cabeza fetal del segmento inferior al cuerpo, mala aplicación de fórceps, maniobra de Kristeller.

Sintomatología. Durante el embarazo el accidente, que ocurre casi siempre en el tercer trimestre y sobre todo en el último mes, provoca dolor *hipogástrico* intenso y signos graves de *hemorragia interna*, excepto casos muy raros con sintomatología de poca intensidad. Si por la ubicación del desgarro la sangre se acumula entre las hojas del ligamento ancho y forma un hematoma subperitoneal, la hemorragia será menos intensa.

En el curso del parto, después de sufrir molestias precursoras, la paciente experimenta un *dolor violento*, habitualmente en la parte inferior del abdomen al culminar una contracción, acompañado de una sensación de rotura; luego las contracciones uterinas cesan y el dolor se atenúa; a veces se escurre hacia el exterior sangre en escasa cantidad. A la palpación el abdomen es doloroso e hiperestésico.

La paciente presenta en la mayoría de los casos síntomas y signos de *colapso*: taquicardia, hipotensión, disnea, palidez, sudores y desvanecimiento. El colapso no siempre es rápido, puesto que en ocasiones pasan horas antes de que ocurra, especialmente si el feto permanece dentro del útero.

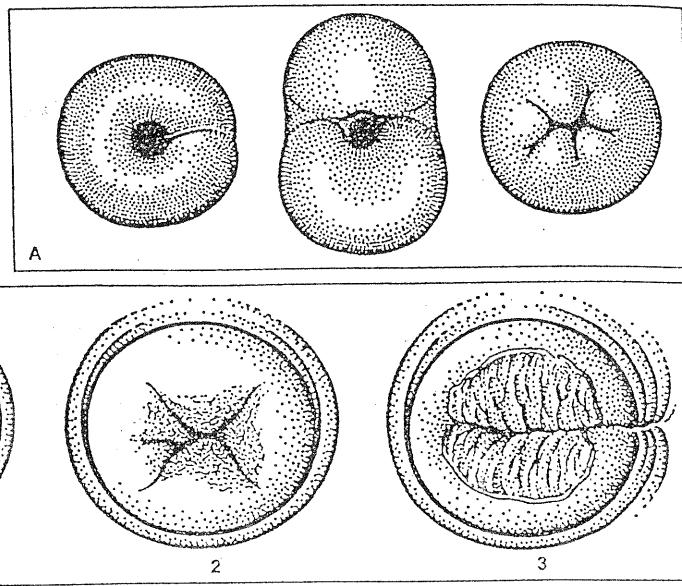
El feto puede quedar en el útero o pasar a la cavidad abdominal. En el primer caso se comprueba que la presentación se ha desplazado hacia arriba y que el útero ha perdido su consistencia y es doloroso en el lugar de la rotura. Si el feto pasa a la cavidad abdominal, se lo palpa con más facilidad y se reconoce el útero retraído.

El tacto intrauterino permite ocasionalmente reconocer la brecha ocasionada por el desgarro.

Si no se actúa con rapidez, se produce a menudo la muerte materna por hemorragia y la del feto por desprendimiento de la placenta o por la retracción uterina que reduce notablemente la circulación materna del área placentaria.

Tratamiento. No bien se diagnostique la rotura uterina, se procederá a la trasfusión sanguínea para luchar contra el shock y luego se efectuará la laparotomía para extraer el feto y realizar la operación que sea necesaria según el caso: hysterectomía subtotal si

Fig. 28-2. A. Desgarros cervicales sin lesión agregada. B. Lesiones del cuello uterino. Desgarros más ectopias. 1. Desgarro cervical bicomisural cicatrizado. 2. Desgarro estrellado del cuello cicatrizado. 3. Desgarro unilateral del cuello y ectopia de la mucosa endometrial.



el desgarro es muy amplio y anfractuoso, o bien sutura de la herida previa resección de sus bordes.

Desgarros cervicales, vaginales y vulvoperineales

Las laceraciones que pueden sufrir estos sectores del aparato genital, ya sea únicas o múltiples, son el resultado del desajuste entre la elasticidad de los tejidos y los diámetros fetales (espontáneas) o de infortunadas intervenciones obstétricas (accidentales).

1) Desgarros del cuello uterino. La mayoría de los desgarros cervicales espontáneos son intravaginales, de 1 o 2 cm de longitud, unicorisurales o bicomisurales, a veces múltiples, situados con más frecuencia del lado izquierdo y casi siempre poco significativos (fig. 28-2).

Más importantes son las lesiones producidas por intervenciones vaginales, como aplicación defectuosa de fórceps (antes de la dilatación cervical completa), incisiones del cuello (hoy poco empleadas), heridas que pueden prolongarse hacia arriba, hacia la porción suprvaginal del cérvix y aun más allá, comprometiendo los parametros e incluso los vasos uterinos con la consiguiente hemorragia de carácter grave o formación de grandes hematomas.

2) Desgarros de vagina. Las lesiones de los extremos superior e inferior de la vagina suelen formar parte de laceraciones más extensas: prolongación de desgarros cervicales (fig. 28-3, D), que a su vez pueden extenderse hasta el segmento inferior, o de heridas vulvoperineales.

En otras eventualidades, la lesión es sólo vaginal y

asienta de preferencia en la bóveda, pero si es suficientemente profunda, llega a vulnerar a la vejiga, a la uretra o al recto. Otras veces la lesión se produce en la parte media en forma helicoidal, como consecuencia habitualmente de las grandes rotaciones de las cucharas del fórceps (variedades posteriores de posición de la presentación cefálica). En estos tipos de desgarro se establece la comunicación de la cavidad vaginal con el tejido pelvisubperitoneal.

3) Desgarros vulvoperineales. Son el resultado de la excesiva distensión que soportan la vagina y el perineo durante el desprendimiento de la cabeza fetal. Diversos factores intervienen en su producción: elasticidad disminuida de los tejidos (primiparidad en mujeres muy jóvenes o por el contrario añosas, cabeza fetal de volumen excesivo, presentaciones cefálicas deflexionadas, tejidos edematosos, extracción fetal con fórceps, cicatrizes de desgarros anteriores).

Las lesiones vulvoperineales se clasifican por su extensión y profundidad en desgarros de (fig. 28-3, A, B y C):

Primer grado. La lesión interesa a la piel del perineo y la mucosa vaginal, y como consecuencia, se observa un ligero acortamiento del perineo.

Segundo grado. Se hallan comprometidos los músculos de la cuña perineal, excepto el esfínter externo del ano. La vulva se muestra entreabierta y el perineo muy acortado.

Tercer grado. El esfínter externo del ano también sufre el desgarro. En estas circunstancias, el piso perineal prácticamente ha desaparecido y se comprueba que los pliegues anales anteriores están ausentes

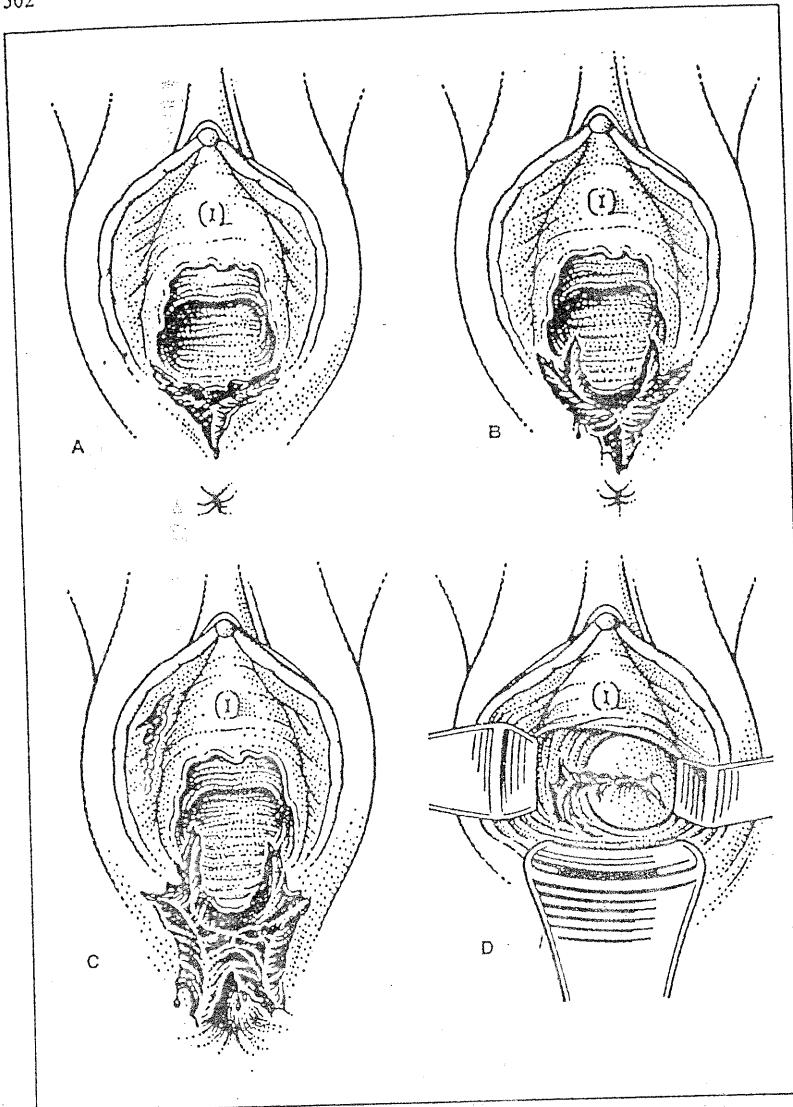


Fig. 28-3. Desgarros genitales. A, Perineal de primer grado; B, de segundo grado; C, de tercer grado; D, desgarro cervicovaginal.

y sólo es posible reconocer los posteriores. Una lámina fibrosa separa el ano de la vagina (fig. 28-4). A ambos lados de la línea media se observan las fosetas cutáneas causadas por la retracción de los extremos del esfínter anal seccionado. Si el desgarro es más pronunciado, interesa a la pared anterior del recto (desgarro complicado o de cuarto grado).

Los desgarros de primero y segundo grado son incompletos y los de tercer grado y los complicados son completos.

Síntomas. Los desgarros cervicales intracervicales pueden ser asintomáticos o causar una hemorragia

persistente a pesar de la buena retracción uterina; si la lesión es supravaginal, suele provocar hemorragia, caso en el cual la sangre sigue la ruta vaginal o se acumula en el tejido pelvisubperitoneal. Las heridas vaginales originan una sintomatología similar a la de los desgarros cervicales intravaginales (recordemos que con frecuencia constituyen una laceración única, cervicovaginal).

En cuanto a los desgarros vulvoperineales, los de primer y segundo grado, salvo la pérdida de sangre, no se manifiestan por síntomas particulares; en cambio, los de tercer grado y los complicados, como

resultado de la lesión del esfínter anal, determinan la incontinencia de gases y materias fecales.

Si las lesiones no han sido convenientemente tratadas, el proceso cicatrizal posterior dará lugar a alteraciones anatómicas y funcionales. Las lesiones cervicales extensas suelen ser motivo de infertilidad o esterilidad y de procesos distópicos epiteliales. Los desgarros de primero y segundo grado cicatrizados pueden ocasionar por la dilatación del introito, trastornos en el coito y facilitar la producción de colporrectoceles bajos; en los desgarros completos se agregan a los trastornos citados la incontinencia de gases y materia fecal.

Diagnóstico. La pérdida de sangre desusada después de un parto debe hacer pensar en la existencia de algún desgarro cervical o vaginal, que se pondrá de manifiesto mediante la exploración manual y de preferencia con el examen con valvas. Los desgarros vulvoperineales se descubren a simple vista y, según su extensión, el perineo se ha acortado o desaparecido, comprobándose en esta última circunstancia que también los pliegues anteriores del margen del ano están ausentes. El tacto rectal permite reconocer la integridad o no del esfínter anal, del tabique rectovaginal y de la pared rectal.

Tratamiento. Las lesiones que son resultado del trabajo de parto deben ser inmediatamente tratadas por el médico obstetra, quien practicará la sutura minuciosa de las heridas, y si los desgarros han interesado los órganos vecinos (de observación poco frecuentes), los reparará previamente.

En caso de desgarro cervical se tomarán con pinzas erinas los extremos de cada borde y se los traccionará ligeramente para comenzar la sutura desde el ángulo superior. Las heridas vaginales, a pesar de su tendencia a la curación espontánea, deberán ser cuidadosamente sutureadas para evitar la infección del tejido celular pelvisubperitoneal (celulitis) y la formación de cicatrices viciosas.

En cuanto a los desgarros vulvoperineales incompletos, se procederá a suturar la vagina desde el ángulo superior hasta el borde perineal, luego el plano muscular y finalmente la lesión cutánea. En los desgarros completos se suturen los músculos superficiales del perineo, después se toman con pinzas de Allis los cabos del esfínter anal seccionados y se los sutura, continuando posteriormente con la reparación de la vagina y el perineo. Si ha habido desgarro de la pared anterior del recto, se practicará en primer lugar su sutura.

Al ginecólogo le interesan las secuelas cicatrizales de los desgarros. Si la lesión cervical es motivo de alteraciones funcionales importantes, se efectuará la traqueoplastia (Emmet), procedimiento que consiste en avivar los labios de la herida, afontarlos y suturárselos para reconstruir anatómicamente el cuello.

Si se trata de lesiones vulvoperineales que no han sido convenientemente reparadas, es aconsejable

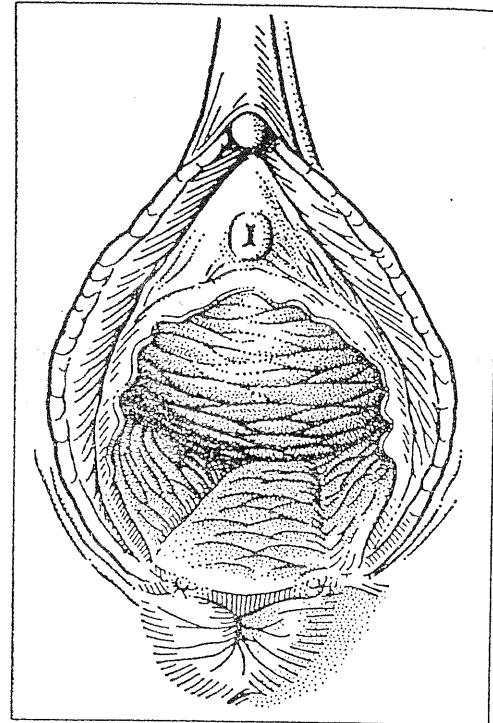


Fig. 28-4. Desgarro del perineo de tercer grado cicatrizado.

postergar su tratamiento 5 o 6 meses después del parto. Este consistirá en la colpoperineoplastia, que puede ser realizada, si el caso lo exige, después de la reconstrucción del esfínter del ano y de la pared inferior del recto.

Hematomas perigenitales (trombos)

Son colecciones sanguíneas producidas por la rotura de vasos como consecuencia del deslizamiento forzado de las paredes de los órganos comprometidos sobre el tejido celular subyacente muy vascularizado. Según su localización, los hematomas serán vulvares, vaginales (vulvovaginales en la mayoría de los casos) o pélvianos (fig. 28-5). El hematoma vulvar distiende uno de los labios mayores (raramente los dos) y se difunde hacia el perineo; el vaginal deforma la cavidad homónima por desplazamiento de una de sus caras laterales, y puede extenderse hasta el espacio isquiorrectal. Los hematomas pélvianos subperitoneales son por lo general consecuencia de la rotura uterina; la sangre se acumula entre las hojas del ligamento ancho.

Sintomatología. Cuando el hematoma vulvar es pequeño tiene el aspecto de una tumefacción de co-

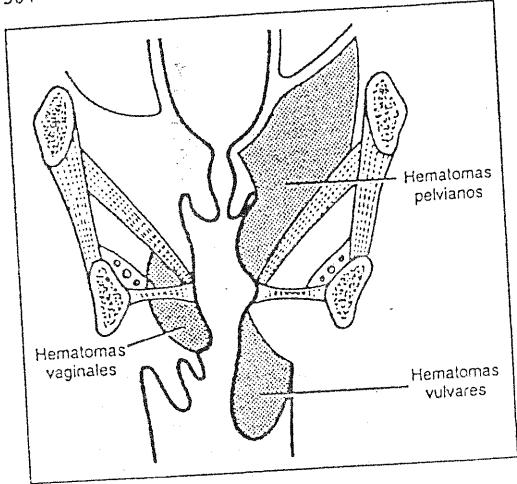


Fig. 28-5. Hematomas vulvovaginales y pelvianos.

lor violáceo, dolorosa a la presión; pero si la lesión es importante y particularmente si se extiende a la vagina, se manifiesta pocas horas después del parto por dolor, en general intenso, acompañado a veces de taquicardia, hipotensión, palidez, y en casos extremos de shock. A estos síntomas suelen agregarse tenesmo rectal y retención urinaria refleja.

Tratamiento. El trombo se suele reabsorber en el término de varios días a semanas según su extensión, pero también puede sufrir complicaciones; el tratamiento, por lo tanto, debe adecuarse a las circunstancias. Se administran analgésicos y antibióticos en todos los casos. Si hay retención urinaria refleja, se efectuará un sondeo continuo con sonda autorretentiva. Ante la agravación del cuadro clínico se impone la transfusión sanguínea.

Si el hematoma sigue aumentando de volumen —o el dolor se hace intolerable— se efectuará la apertura del tumor sanguíneo mediante una incisión sobre el lugar más prominente; extraídos los coágulos, se tapona la cavidad durante 48 horas como mínimo.

La infección del hematoma puede conducir a una grave celulitis pelviana. Su tratamiento es el de cualquier proceso flemoso.

Como secuela de la organización de los trombos, el proceso cicatrizal puede dar lugar a estenosis genitales.

LESIONES ACCIDENTALES

Las lesiones accidentales pueden ser producidas por: 1) agentes *punzantes externos*; 2) agentes *terapéuticos*; 3) actos *operatorios*.

1) Las lesiones son *contusas o abiertas*. Las primeras casi siempre ocurren en los genitales externos como consecuencia de caídas a horcajadas o por gol-

pes con objetos obtusos, que al actuar sobre superficies muy vascularizadas ocasionan hematomas más o menos extensos (trombos vulvovaginales).

Las heridas abiertas habitualmente se deben a que el objeto contundente generalmente presenta bordes cortantes o extremos aguzados. En circunstancias excepcionales el agente traumatizante penetra en profundidad occasionando el "empalamiento" de la paciente, lesión de suma gravedad por el destrozo de los tejidos perineales y órganos agredidos.

Los órganos genitales internos son dañados con menos frecuencia dada la protección que le ofrecen el anillo óseo pelviano y los músculos perineales. Son de mencionar las heridas por proyectiles o de arma blanca que interesan a la vez a los órganos vecinos.

2) El empleo de sustancias medicamentosas en altas concentraciones (nitrato de plata, tabletas de permanganato de potasio, etcétera), así como las irrigaciones muy calientes, son causa de lesiones, particularmente a nivel vaginal. Estas consisten en zonas de necrosis de extensión variable que, como las producidas por la electrocoagulación profunda del cuello, determinan estenosis de los órganos respectivos.

Los pesarios no retirados periódicamente, es decir, abandonados a su suerte, provocan lesiones ulcerosas, y a veces el tejido de granulación termina por incrustarlos en la mucosa vaginal.

3) Como resultado de heridas operatorias importa mencionar las fistulas, que serán tratadas más adelante, y la perforación uterina, de observación relativamente frecuente.

Perforación uterina

Es un accidente que puede ocurrir en cualquier exploración intrauterina: histerometría, dilatación cervical, raspado, etcétera, pero de manera preferente en caso de maniobras abortivas. Unas veces es facilitada por las condiciones particulares que ofrece el útero (reblandecimiento gravídico, carcinoma, endometrosis, retroflexiones o anteroflexiones acentuadas, etcétera) y en otras ocasiones se produce por la mala técnica del ejecutante de la intervención (insuficiente dilatación cervical, introducción violenta del instrumento, manipulación grosera).

La perforación tiene lugar en el cuello o istmo cuando la dilatación del conducto ha sido deficiente, o en el cuerpo, especialmente en el fondo, durante la práctica de un raspado evacuador.

Las lesiones bajas (cuello, istmo) pueden interesar o no a la serosa peritoneal y son por lo tanto intraperitoneales o extraperitoneales, mientras que las altas (cuerpo uterino) son siempre intraperitoneales. A su vez, la herida presentará características que dependen del instrumento agresor: puntiforme, como la producida por el histerómetro o las bujías, o anfractuosa, si es causada por la pinza de restos ovulares o la cucharilla fenestrada.

La perforación se considera simple cuando sólo lesioná la pared uterina y complicada cuando han sido traumatizados órganos vecinos (vejiga, recto, colon, intestino delgado, vasos sanguíneos, etcétera).

Sintomas. Dependen de la extensión de las lesiones. La perforación simple, si ha ocurrido en un ambiente quirúrgico y es advertida inmediatamente, en general no ocasiona síntomas. La pequeña hemorragia de la perforación es cohibida por la contracción miometral.

Si el accidente ha provocado lesiones en órganos vecinos, ya sea porque no fue reconocido a tiempo, y por lo tanto se continúa con la maniobra, o porque estos órganos estaban fijados por adherencias al útero, la sintomatología será más elocuente: aparecerán dolor, con frecuencia intenso; síntomas de hemorragia interna, cuya gravedad estará en relación con la importancia de los vasos heridos, y luego, en el transcurso de las horas, los síntomas de infección peritoneal (fiebre, dolor abdominal, defensa muscular, vómitos, taquicardia, etcétera).

Si sólo son lesionados los vasos parametrales, la consecuencia es el hematoma del ligamento ancho (dolor predominante en la ingle correspondiente al lugar donde se produjo la hemorragia o en el pliegue glúteo, retención urinaria, cuadro de anemia aguda, etcétera).

En las perforaciones consecutivas a maniobras abortivas las lesiones pueden ser de tal magnitud que permiten a las asas del intestino delgado exteriorizarse a través de la vulva.

Diagnóstico. Se hace al comprobar que el instrumento empleado en una maniobra intrauterina se introduce más de la cuenta y que, a su vez, ante la sospecha de perforación, al ser movilizado suavemente en varias direcciones, no halla el obstáculo que normalmente ofrecen las paredes uterinas.

En caso de que la perforación haya sido efectuada por otra persona y transcurrieron ya varias horas

(ocultamiento), el diagnóstico se basará en las consecuencias: infección o hemorragia interna.

Tratamiento. Cuando la perforación se produce en un ambiente quirúrgico, si es reconocida inmediatamente y por ende se suspendió la maniobra, en general no tiene trascendencia.

La conducta será expectante: reposo en cama, bolsa de hielo en el hipogastrio, antibióticos y control frecuente (cada 1-2 horas) del estado general para proceder a la laparotomía al menor indicio de complicación.

En los casos de perforación complicada se practicarán la laparotomía y la exploración de las vísceras abdominopelvianas. Si la brecha uterina es pequeña, se efectuará el cierre mediante puntos de sutura: en cambio, si la lesión es importante, se llevará a cabo la hysterectomía fundica, subtotal o total, según la localización y las características de la herida; además, se explorarán las vísceras vecinas para verificar su estado. Las heridas intestinales serán suturadas y, en caso de que éstas sean extensas, se recurrirá a la resección de la porción intestinal comprometida.

Cuando la perforación uterina fue causada por otra persona y se desconocen mayores detalles, se considerará a la lesión como probablemente complicada; en tales circunstancias, la paciente será laparotomizada y los órganos del abdomen inferior se explorarán cuidadosamente ante la posibilidad de haber sido heridos.

FISTULAS

La comunicación anómala de dos órganos entre sí o con el exterior se denomina fistula. En el aparato genital tales lesiones se pueden establecer con las vías urinarias o con el intestino; de ahí la distinción en fistulas urogenitales y enterogenitales.

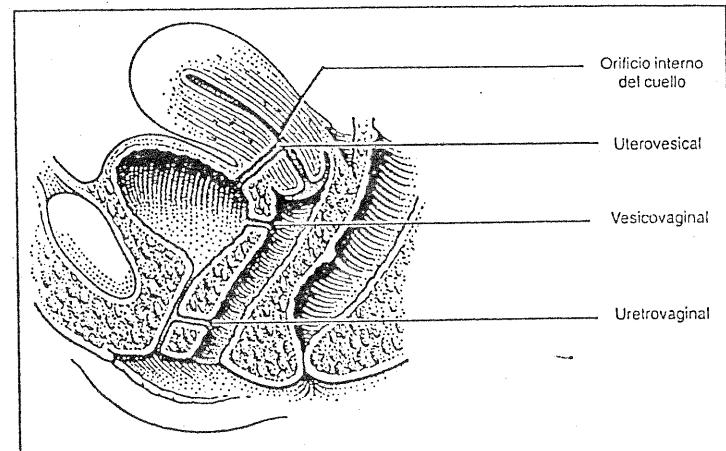


Fig. 28-6. Variedades de fistulas urogenitales.

Fístulas urogenitales

Clasificación

Las fistulas urogenitales se identifican según los segmentos de los órganos puestos en comunicación (fig. 28-6); de tal manera se distinguen fistulas *uretrovaginales*, *vesicovaginales*, *vesicouterinas* y *ureterovaginales*, que a su vez pueden presentar variedades si el trayecto interesa a otros sectores, como veremos luego, o sea que hay fistulas simples y complejas.

Etiopatogenia

Excepto algún caso raro de fistula congénita, la gran mayoría son adquiridas. Se reconocen distintas causas y mecanismos que intervienen en la producción de estas últimas.

A. Traumáticas. La lesión fistulosa puede producirse directamente, como consecuencia de la agresión, o ser secundaria a un proceso previo (necrosiobiosis).

Según su origen cabe diferenciarlas en:

1) *Obstétricas*. La disminuida elasticidad de los tejidos es un factor predisponente (primiparidad precoz o tardía); en estos casos los partos rápidos pueden causar la rotura del tabique vesicovaginal, en particular si el tamaño fetal es grande. Las fistulas de origen puramente obstétrico eran más comunes hace unas décadas, cuando se empleaban procedimientos hoy prácticamente en desuso (fórceps altos, versiones internas, embriotomías, etcétera), o son consecuencia de partos distóxicos prolongados, en que la cabeza fetal comprime durante largo tiempo contra el pubis a los tejidos vaginales y de la vecindad causando su necrosis; luego, a los 4-6 días, al eliminarse la escara, se produce la fistula.

Cuando se procede a la extracción fetal por medio del fórceps, si la rotación del instrumento no es correctamente efectuada, puede desgarrarse la vejiga.

2) *Quirúrgicas*. Son la consecuencia de accidentes que por lo general han pasado inadvertidos o bien complicaciones de intervenciones quirúrgicas.

Importan las operaciones correctoras de prolapsos, por la disección que se efectúa en las vecindades de la uretra y la vejiga.

En lo que respecta a la lesión ureteral, son riesgosas las histerectomías totales, tanto por vía abdominal como vaginal, dada la vecindad del uréter al cayado de la arteria uterina (la lesión puede ser total o parcial, por sección o pinzamiento). Pero es sobre todo la histerectomía total ampliada (operación de Wertheim o de Schauta) la responsable de la mayoría de las fistulas ureterales, ya que en esta operación se debe hacer una amplia disección de los uréteres, que quedan denudados, privados de las arteriolas que los irrigan y, como consecuencia, expues-

tos a la necrosis tardía que produce por esfacelo la fistula a los 8-15 días de la operación.

Durante la extirpación de tumores que asientan en los ligamentos anchos (intraligamentarios) es posible herir al uréter, desplazado por el paulatino crecimiento del blastoma.

3) *Otros tipos*. Son muy raros, pues exigen la coincidencia de que un objeto vulnerante produzca lesiones urogenitales profundas: pesarios, litiasis, caída a horcajadas sobre un objeto de extremos agudos (empalamiento), heridas de arma blanca, etcétera.

B. Causas diversas. Además de los traumatismos, otras lesiones son en circunstancias especiales responsables de fistulas que, según su origen, se clasifican en:

1) *Neoplásicas*. Cuando un carcinoma cervical invade la vagina y la vejiga, la pérdida de sustancia por necrosis tumoral establece un trayecto fistuloso.

2) *Actinogenéticas*. Se observan de preferencia después de la aplicación de radio en caso de lesiones genitales malignas; se instalan tempranamente si el tejido neoplásico se funde por la acción de las radiaciones o, por el contrario, pueden establecerse largo tiempo después de su empleo cuando una dosis excesiva ha provocado serias lesiones vasculares (radionecrosis).

3) *Inflamatorias*. Son consecuencia de un absceso que se abre simultáneamente, por ejemplo, en la vagina y vejiga, o de lesiones tuberculosas o sifilíticas.

Sintomatología general

El síntoma fundamental, común a la diversidad de fistulas, es la pérdida involuntaria y espontánea de orina, habitualmente en forma continua (en algunos casos puede ser intermitente). Según la ubicación o el tamaño de la fistula es posible además la micción voluntaria.

En los casos de larga data se suman al síntoma señalado procesos infecciosos del árbol urinario (cistitis, pielitis, pielonefritis, etcétera); por otra parte, la emisión constante de orina causa una vulvovaginitis urinaria y lesiones irritativas y ulcerosas en la piel de la cara interna de los muslos. Un desagradable olor amoniácal acompaña a estas enfermedades, lo cual aumenta sus penurias.

Variedades de fistulas urogenitales

Las fistulas urogenitales se designan con los nombres de los órganos que ponen en comunicación. Según la participación que los órganos del aparato genital tengan con sus vecinos, las fistulas serán simples, combinadas o complejas. Son simples cuando la lesión interesa a un segmento del aparato genital con otro del urinario, como sucede con la uretrovaginal, vesicovaginal, vesicocervical, vesicouterina y ureterovaginal. Si participan varios órganos, se consideran

combinadas: por ejemplo, uretrovesicovaginales, ureterovesicovaginales, etcétera. En circunstancias poco frecuentes, por cierto, las fistulas son complejas, o sea que la lesión involucra otros órganos además de los urogenitales; por ejemplo: fistula rectovesicovaginal.

Métodos empleados para su estudio. Los antecedentes quirúrgicos, obstétricos, radioterápicos, etcétera, son de suma utilidad. El interrogatorio debe ser efectuado minuciosamente, de manera particular en cuanto a las características de la pérdida urinaria.

Examen genital

Al tacto es posible reconocer los orificios fistulosos grandes y medianos; en los pequeños sólo se percibe una depresión.

Es conveniente efectuar la exploración vaginal con valvas; en algunos casos, el examen se facilita realizándolo con la paciente en posición genupectoral.

Los exámenes complementarios son en muchas oportunidades de singular valor para la localización del abocamiento de la fistula. Deben mencionarse:

a) Introducción de soluciones coloreadas en la vejiga. Se emplea de preferencia azul de metileno, pero se pueden utilizar otros colorantes o leche. Permiten el reconocimiento de las fistulas vesicovaginales, así como una excepcional comunicación vesicouterina por la salida del líquido coloreado a través del conducto cervical.

b) Cistoscopía. Se debe efectuar siempre, tanto para el diagnóstico como para conocer el estado de la mucosa vaginal y las relaciones de la fistula con el trígono. Según el tamaño de la lesión, se procederá primero al taponamiento de la vagina y luego a la distensión vesical con agua, para efectuar luego la cistoscopía. En algunos casos se recurrirá a la uretroscopía.

c) Cromocistoscopía. Es un procedimiento que facilita notablemente el estudio de la integridad ureteral. Mediante la cistoscopía se comprobará la eyaculación de orina coloreada, 3 a 10 minutos después de la inyección intravenosa de 3 ml de indigo carmín al 8%.

d) Urógramma excretor, cateterismo ureteral, capacidad funcional del riñón. Se los emplea en casos de fistulas ureterovaginales.

Fistulas vesicovaginales

Son las más frecuentes. Constituyen el 65% de las fistulas urogenitales. La comunicación tiene lugar a través del *tabique vesicovaginal*. Las de origen quirúrgico se abren por lo general en el trígono vesical y las tocogenéticas en el bajo fondo vesical.

Síntomas. La pérdida de orina por la vagina puede ser continua, y como sucede cuando la brecha es amplia, la enferma está incapacitada para orinar voluntariamente; en cambio, cuando la fistula es pe-

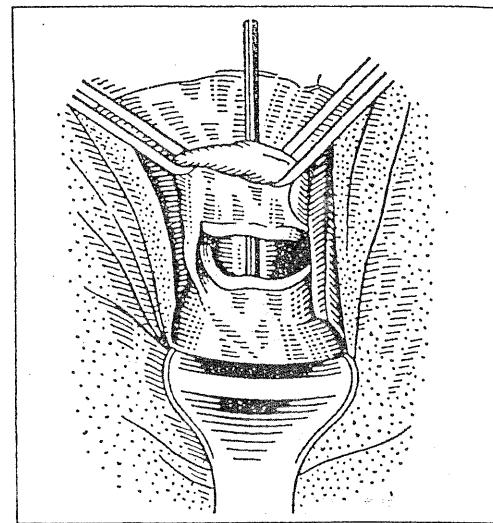


Fig. 28-7. Fistula vesicovaginal. Sonda metálica pasada por la uretra.

queña, si bien la incontinencia también será continua, la vejiga puede retener una cantidad de orina suficiente como para possibilitar la micción voluntaria. Al respecto tiene importancia la ubicación de la lesión. En las fistulas bajas y pequeñas la pérdida urinosa es constante si la paciente está de pie, pero si se acuesta, el escurrimiento de orina se detiene durante un tiempo por su acumulación en las partes de mayor declive vesical. Sucede lo contrario si la lesión es alta, pues entonces la pérdida será continua mientras la enferma permanezca acostada y se intente romper momentáneamente al ponerse de pie.

Diagnóstico. Las fistulas vesicovaginales son de tamaño variable, desde puntiformes, apenas perceptibles, hasta las de grandes dimensiones (estas últimas casi siempre son de origen obstétrico). Las muy pequeñas se hallan ocultas en una depresión cicatrizal y su diagnóstico es difícil; en tal caso se debe utilizar para su reconocimiento la introducción en la vejiga de soluciones coloreadas que, al derramarse en la cavidad vaginal, la ponen en descubierto. También se puede apelar al taponamiento vaginal con gasa, que al ser retirada luego de la introducción de un líquido coloreado en la vejiga, mostrará teñido a su extremo distal en caso de existir una fistula vesicovaginal.

Si la lesión es de mayor tamaño, se observa al examen un orificio de bordes rojizos por la procidencia de la mucosa vesical, que se tornan engrosados y esclerosos en caso de cronicidad. En general, el orificio vaginal es de menor tamaño que el vesical por la tendencia a la retracción que tiene la mucosa

de la vagina. La introducción de una sonda metálica por la uretra y la aparición de su extremo en partes altas de la vagina es demostrativa de la lesión fistulosa (fig. 29-7). El escurrimiento urinoso puede hacerse desde la vejiga hacia la vagina siguiendo un trayecto muy poco común, a través del cuello o del cuerpo uterino; son las fistulas vesicocervicales y vesicouterinas. En las primeras, la orina fluye a través del cérvix. La prueba del azul de metileno facilita el diagnóstico, muy difícil de hacer por otro medio. En las vesicouterinas suele observarse hematuria en las épocas menstruales.

Tratamiento. Si durante una intervención quirúrgica se comprueba que la vejiga ha sido dañada, debe procederse a su inmediata reparación y mantenerla luego en reposo durante una semana colocando una sonda vesical autorretentiva (Foley). Una vez constituida la fistula, si es pequeña, se puede esperar la curación espontánea, que se logra cuando el tejido de granulación obtura el trayecto. Para facilitar este proceso la vejiga debe permanecer en reposo, lo que se obtiene con el auxilio de una sonda permanente. Antes de encarar el tratamiento quirúrgico es necesario esperar un tiempo prudente (aproximadamente 3 meses). Por la sonda, que debe retirarse cada 8-10 días, se instilarán diariamente soluciones antisépticas débiles. Cuando se han puesto en contacto las mucosas vesical y vaginal, o sea, se ha epitelizado el trayecto fistuloso, la lesión adquiere un carácter definitivo y sólo mediante una intervención quirúrgica se podrá obtener la curación, que a su vez dependerá en gran parte de los siguientes factores:

- El *tamaño* de la fistula. Cuanto mayor sea, peor será el pronóstico.
- La *esclerosis* que en mayor o menor grado rodea al trayecto fistuloso.
- La *extensión de la lesión al cuello vesical*, que representa un serio compromiso.

El tratamiento quirúrgico se puede llevar a cabo

utilizando la vía vaginal o abdominal, elección que estará condicionada por el antecedente de fracasadas operaciones anteriores, la localización y el tamaño de la fistula, la amplitud de la vagina, etcétera.

Según la importancia de la lesión, los procedimientos quirúrgicos tendrán como finalidad eliminar la fistula o practicar la derivación urinaria.

De las variadas técnicas reparadoras ideadas, que no mencionaremos, la mayoría se han abandonado o son poco empleadas. Hoy se da preferencia a la técnica denominada de desdoblamiento. Para su ejecución se hace una incisión circular que rodee al orificio fistuloso por fuera del tejido de reacción cicatrizal; el collar de mucosa vaginal periorificial se separa ligeramente de su asiento y luego se practica, partiendo de la misma incisión, la separación de la pared vaginal de la vejiga (desdoblamiento) en la mayor extensión posible, seccionando las bridas cicatrales entre ambos órganos. Con puntos separados se invierten hacia la vejiga los bordes del colgajo periorificial, collarete que cierra perfectamente el trayecto fistuloso. A continuación se sutura con puntos separados la brecha de la mucosa vaginal en sentido perpendicular a la anterior. Los tejidos suturados no deben sufrir tracción alguna.

Por vía abdominal el procedimiento más empleado es la *Operación de Trendelenburg*, que aborda la fistula a través de la vejiga sin abrir el peritoneo (trasvesical extraperitoneal). Ubicada la fistula, se talla un colgajo circular de mucosa vesical periorificial separándola de la vagina, y se procede luego en forma similar a la que se efectúa por vía vaginal.

Menos empleada es la operación de Dittel (trasperitoneal extravesical), que consiste en abrir el fondo de saco vesicouterino hasta alcanzar la fistula y separar la pared vaginal de la vesical, cuyos orificios se suturan separadamente.

Cualquiera que sea la operación realizada, la vejiga se mantendrá en reposo durante 10 o 12 días.

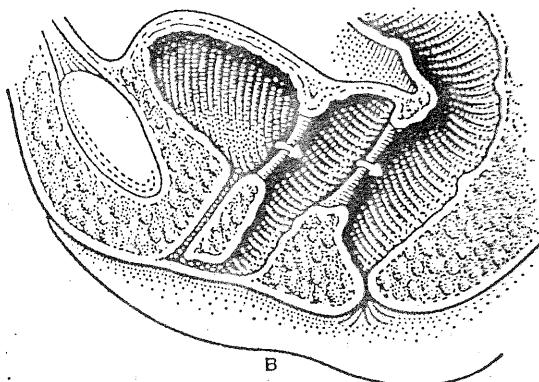
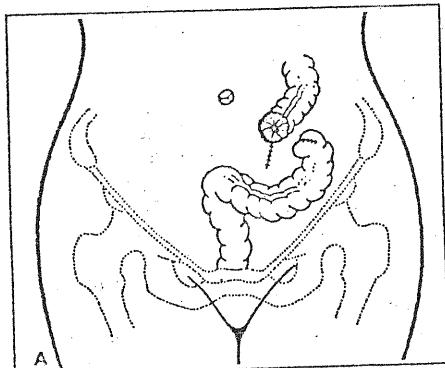


Fig. 29-8. A. Colostomia: B. Colpopexis para el tratamiento de las grandes fistulas vesicales y rectovaginales.

mediante sonda permanente o avenamiento suprapúbico. En caso de grandes fistulas poshisterectomía, cuando han fracasado otros métodos, se usan procedimientos que consisten en la oclusión de la vagina (cleisis) por debajo del orificio fistuloso, de modo que por encima se forma una cavidad que sólo comunica con la vejiga, y en ciertas circunstancias hasta derivaciones urinarias al recto (figs. 29-8 A y B).

Fistulas ureterovaginales

Son menos frecuentes que las vesicovaginales. Constituyen aproximadamente el 30% de las fistulas urogenitales. Si bien existe algún caso congénito en el que el uréter se aboca en la vagina, la casi totalidad de este tipo de fistulas son adquiridas, y a su vez consecuencia de intervenciones quirúrgicas ginecológicas. Entre ellas cabe destacar las histerectomías, tanto por vía abdominal como vaginal; las histerectomías ampliadas (operación de Wertheim-Meigs), la extirpación de grandes tumores intraligamentarios, etcétera (las fistulas tocogenéticas son muy raras y más aún las actinogenéticas).

Se denominan *bajas* cuando están situadas entre la desembocadura del uréter en la vejiga y su cruceamiento con la arteria uterina; y *altas*, si se hallan entre esta arteria y la ilíaca; por otra parte, el daño puede ser unilateral o bilateral.

Cuando la fistula es resultado de la necrosis de una porción del uréter, que por la disección ha sido privado de las arterias terminales que lo nutren, la pérdida de orina ocurre a los 8-15 días de la intervención quirúrgica, después de una discreta reacción peritoneal. En cambio, si es producto de heridas accidentales no reparadas por haber sido ignoradas, se instala un cuadro de carácter séptico, el flemón urinoso, con fiebre, taquicardia, dolor renal, timpanismo, estado nauseoso, etcétera. Este proceso deberá drenarse quirúrgicamente; en caso contrario, se evadirá espontáneamente por la vagina (fistulización).

Cualquier fistula ureterovaginal motiva alteraciones en el árbol urinario, como hidronefrosis o piohidronefrosis, y con el correr del tiempo, la anulación funcional del riñón.

Diagnóstico. La anamnesis ofrece datos de suma importancia; si se ha dañado un solo uréter, la pérdida de orina es continua, pero la enferma a su vez evacua la vejiga en forma normal. Este hecho puede ocurrir también en las fistulas vesicovaginales pequeñas. Cuando la lesión interesa ambos uréteres, la micción voluntaria no se produce, como sucede en las fistulas vesicovaginales amplias. El diagnóstico diferencial se hace por medio de una solución de azul de metileno (u otros colorantes) que, introducida en la vejiga, no aparece en la vagina cuando la lesión es uretral.

La visualización del orificio fistuloso en la cúpula vaginal resulta difícil por el tejido de granulación que lo rodea; la inyección intravenosa de indiocarmín facilita su localización, que es señalada por el derrame de orina coloreada. El empleo del colposcopio es útil para su búsqueda.

El estudio citoscópico revela la integridad de la mucosa vesical, pero más eficaz es el cromocistoscópico, pues con este método se reconoce fácilmente en qué lado se produce la lesión al no observarse la eyaculación de la orina coloreada por el meato ureteral correspondiente. En caso de daño bilateral, la cromocistoscopia es negativa.

La pielografía descendente se efectúa para apreciar el estado de las porciones altas de las vías urinarias; el cateterismo ureteral puede brindar datos de interés y la ubicación del orificio fistuloso.

Tratamiento. En caso que la herida del uréter se haya reconocido durante la operación, previa introducción de un catéter, se efectúa la ureteroanastomosis cabo a cabo, y si la lesión es parcial, la uretoraftia. El catéter se retira a los 10-15 días. Cuando por desconocimiento de la lesión o por un proceso trófico se instala una fistula próxima a la vejiga se realizará la ureterocistostomía, o sea, una neoimplantación ureteral.

Si la lesión es más alta y el uréter no puede llevarse hasta la vejiga, es necesario que ésta llegue hasta el uréter. Con tal fin se practicará la operación de Boari (ureterocistoplastia), en la cual se utiliza un colgajo vesical rectangular de longitud adecuada para construir un tubo que, anastomosado sobre un catéter al uréter, lo comunica con la vejiga.

Para el éxito de las citadas operaciones es necesario que el uréter y la vejiga sean suficientemente movilizados a fin de evitar que las suturas soporten tracciones perjudiciales, susceptibles de malograr la operación.

Las fistulas graves, producto de lesiones extensas, requieren otro tipo de intervención, las derivaciones urinarias, tales como el abocamiento del uréter al intestino, (*Operación de Coffey* u otras), las que tienen el inconveniente de la infección ascendente y la absorción de sustancias tóxicas urinarias.

Por excepción se utilizan asas pediculadas de intestino, ya sea para reemplazar segmentos de uréter (*ureteroileocistoplastia*) o bien para formar una neovejiga (*Operación de Bricker*), etcétera.

Fistulas uretrovaginales

Su observación es poco frecuente. Casi siempre son de origen obstétrico; con una incidencia menor se registran los casos que dependen de una operación ginecológica por vía baja, y excepcionalmente aquellas cuya etiología es un proceso inflamatorio o neoplásico.

Cuando la lesión interesa sólo a la uretra ocupa

por lo general el tercio inferior de la vagina; el escurrimiento urinario por la vagina se produce únicamente durante la micción, ya que el mecanismo de cierre uretovesical está conservado. En cambio, si la lesión ha deteriorado el cuello vesical, el trastorno se asemeja en todo al ocasionado por la fistula vesicovaginal.

La paciente suele adaptarse en los casos simples a la situación creada y pocas veces consulta en busca de una solución al problema.

Su diagnóstico no ofrece dificultad. La introducción de un catéter en la uretra facilita su localización; la uretroskopía puede ser de utilidad en algunos casos.

Tratamiento. Cuando la lesión es muy pequeña y de poca data la cauterización puede ser curativa. En los casos comunes el tratamiento es quirúrgico; se coloca una sonda uretral, y previo avivamiento de los bordes, se practica la técnica del desdoblamiento seguida de la sutura separada de ambos órganos. En caso de que la pérdida de sustancia sea grande, se efectuará la reconstrucción de la uretra (uretroplastia).

En los casos de fistulas extensas en que está afectado el mecanismo oclusor de la vejiga (fistulas uretovesicovaginales), el procedimiento operatorio es mucho más complicado. Una incisión circunscribe todo el orificio y luego por disección se liberan las extensas y finnes adherencias vesicales de los pla-

nos óseos vecinos (ramas isquiopubianas). A continuación se cierran los orificios fistulosos sin tensión, y como es imposible reparar el mecanismo de cierre vesical, se adicionará alguno de los procedimientos operatorios empleados en el tratamiento de la incontinencia urinaria por esfuerzo.

Fístulas enterogenitales

Su frecuencia es mucho menor que las urogenitales. Pueden ser rectovaginales o ileovaginales y sigmoidoouterinas. La etiología es la misma que la de las fistulas urogenitales. La sintomatología es común a todas ellas: pasaje de gases y materias fecales a la vagina.

La más común de estas lesiones es la rectovaginal, que se puede establecer a cualquier altura de la cara posterior de la vagina. Las fistulas pequeñas tienen tendencia a ocluirse espontáneamente; si después de un tiempo de espera prudential esto no sucede, se recurrirá, como en las de tamaño mayor, a la cirugía. La técnica es también la del desdoblamiento. En el cierre del orificio rectal se tendrá cuidado de que los puntos de sutura no comprendan a la mucosa rectal y a la vez tratando de invadir los bordes de la brecha.

Las fistulas rectovaginales bajas son consecuencia de un desgarro complejo del perineo en el que la reparación sólo ha sido parcial.

Ginecología psicosomática. El dolor en ginecología. Frigidez sexual **29**

En un sentido amplio, puede entenderse a la ginecología psicosomática como un *área confluyente* del conocimiento científico, donde el estudio, el significado y la valoración de los *fatores psicológicos* adquieren un carácter fundamental o determinante en el origen, desarrollo, variedades evolutivas y destino de un grupo numeroso de *afecciones que se expresan con sintomatología ginecológica predominante*.

Señalar el concepto de *área confluyente* implica además que dentro de ella se habrán de aplicar tanto concepciones somáticas como psicológicas en la investigación, estudio y tratamiento de todos los procesos que, asentando en el aparato genital femenino, se establecen y desarrollan en una multiplicidad de vinculaciones fenomenológicas y etiopatogénicas.

Sólo así podemos confiar en que el enfoque psicosomático en ginecología permitirá el desarrollo creativo de un *sistema conceptual integrado y totalizador*, en el cual los procesos que se estudian y tratan pueden serlo mediante criterios no diferenciados sino unificados en lo que consideramos como la forma más científica y enriquecedora de concepción: las *estructuras físicas y psicológicas sumadas a las experiencias vitales* son partes interactuantes de la *persona total*.

Por lo tanto, queda expresado que cada aspecto o situación de la persona total no puede disociarse y ser considerado individualmente. El campo temático psicosomático intenta de esta manera superar la tradicional y problemática dicotomía mente-cuerpo que ha constituido una concepción histórica y formativa de fuerte arraigo en la ciencia médica.

A partir de los trabajos de Sigmund Freud, la concepción psicosomática adquiere una definida orientación científica, ya que desde el comienzo mismo de sus investigaciones consideró a los fenómenos psicológicos con un criterio eminentemente biológico. Desde sus primeras publicaciones de investigación psicoanalítica, Freud señaló la grave y establecida distorsión conceptual de juzgar al hombre como conformado por dos partes diferenciadas: una somática y otra psicológica, con muy escasa interacción mutua.

Gracias a Freud pudo comprenderse con mayor claridad que siempre los fenómenos psicológicos son expresiones inseparables de la *totalidad que es el ser humano*. La mente y los procesos que en ella trascurren no constituyen epifenómenos de mayor o menor

significación, sino que forman parte de una *estructuración y funcionalidad bio-psico-social indivisible*, las cuales determinan que cualquier acontecer del ser humano sea siempre y a la vez biológico, psicológico y social, sin exclusiones o parcializaciones.

Al enunciar estas ideas debemos reconocer que aún nos encontramos lejos de haber alcanzado una modificación sustancial de todas aquellas actitudes y conductas médicas en las que lo biológico y lo psicológico son considerados y tratados en niveles diferentes y diferenciados, con interrelación e interdependencia escasas o nulas. Estos *modelos diferenciados* se han constituido en dogmas científicos de fuerte arraigo en la investigación y el enfoque terapéutico, postergando los beneficios de *modelos conceptuales y de acción* en los que sea considerada la *suma de factores que hacen a la esencia del ser humano*.

Por ello, los padecimientos ginecológicos (al igual que cualquier proceso humano) no deberían ser tomados sino como procesos que *siempre y al mismo tiempo son biológicos, psicológicos y sociales*, y que si bien pueden presentarse con expresiones sintomáticas predominantes en algunos de los niveles de estructuración, no dejarán de manifestarse en los restantes. Es así como el enfoque psicosomático en ginecología no deberá ser considerado como una simple psicologización de la ginecología, sino como un enfoque comprensivo y extensivo de la *totalidad estructural y funcional de la mujer*. Sólo así podremos ubicarnos en una verdadera *perspectiva humanística* (pero por ello no menos científica) de los padecimientos ginecológicos y de la mujer misma.

Como muchos autores han señalado, la concepción psicosomática no supone un simple cambio de los habituales modelos de acción en el estudio y tratamiento de los padecimientos de la mujer, sino que significa algo que creemos mucho más difícil (pero no imposible) como es la superación y modificación de pensamientos organicistas (de fuerte arraigo histórico en medicina) como herencia del dualismo cartesiano, que aun cuando fue de inestimable valor en el desarrollo científico, nos ha legado, sin embargo, un ser humano disociado, desarticulado en órganos, aparatos y sistemas que reciben una asistencia de alta especialización para cada uno de ellos, pero que al

misimo tiempo privan al paciente de una asistencia como persona total.

Así, hablar de ginecología psicosomática no supone un simple paso desde una ginecología organicista hacia una ginecología psicologizada, sino hacia una ginecología de la persona-mujer, que la comprenda en la pluralidad y totalidad de sus características biopsicosociales.

De esta manera podremos comprender que una mujer presente padecimientos que no se caracterizan de cualquier modo, sino de acuerdo con cierto determinismo, el cual dará sentido al modo de la enfermedad y además a su evolución y a su proceso curativo. Es lo que Lopez Ibor intenta explicar al decir que el enfoque psicosomático representa el paso de una medicina de causalidades hacia una medicina de condicionalidades, donde la historia personal del individuo, su dimensión biográfica, alcanzan especial relevancia.

En este enfoque psicosomático ginecológico señalamos el valor de dos conceptos básicos: el de totalidad y el de significado.

El concepto de totalidad ha sido suficientemente explicado cuando señalamos que cualquier acontecimiento humano sólo puede ser considerado en sus expresiones biológicas, psicológicas y sociales, porque el hombre siempre es las tres cosas a la vez. Esta idea fue enunciada por Freud en sus series complementarias de la siguiente forma:

1º Serie: Factores congénitos y hereditarios	Constitución
2º Serie: Experiencias y vivencias infantiles.....	Disposición
3º Serie: Factores actuales o desencadenantes	Enfermedad

De tal modo, a la enfermedad no podemos considerarla a través de un estricto somatismo y como alteraciones limitadas a lo corporal, sino con una visión en la que el organismo enfermo es una totalidad donde se integran múltiples correlaciones interdependientes y que además trasciende lo individual para determinarse y proyectarse en lo social.

En cuanto al concepto de significado, está en íntima relación con el anterior, puesto que en toda manifestación humana (y la enfermedad lo es invariablemente) al determinar su (o sus) significado le estamos dando ubicación contextual. Por ello, cuando no tomamos en cuenta el significado de un hecho, estamos considerando abstracciones, fenómenos aislados y desligados de las circunstancias en las que trascurre. Así, en el significado podremos encontrar el sentido fundamental del hecho.

El estudio del significado nos permite poder decodificar (es decir, hacer inteligible a nuestro conocimiento

to) toda la riqueza de informaciones que emanen del mundo interior del paciente. De esta manera, el síntoma es frecuentemente una referencia a una situación conflictual a la cual le da cobertura. Síntomas y conflictos enlazados en una dialéctica interdependiente se presentan ante el médico como un desafío a sus capacidades perceptivas y comprensivas.

Totalidad y significado implican que la enfermedad es siempre total y significativa, superando las limitaciones localistas de órganos o sistemas, para asentarse en el ámbito del propio individuo, invadiendo y caracterizando no sólo todas sus estructuras, sino también sus redes comunicacionales intrapersonales e interpersonales.

Es por todo ello que el conocimiento de los procesos que determinan el desarrollo de la personalidad de la mujer resulta indispensable como caudal informativo que permita la visión que hemos considerado necesario alcanzar.

ALTERACIONES GINECOLÓGICAS PSICOSOMÁTICAS

Hemos señalado reiteradamente que el ciclo sexual femenino está ligado de manera inseparable a las características de la personalidad femenina, de tal forma que a través de esta interrelación de desarrollo y funciones se explica el hallazgo clínico común de que todas aquellas situaciones que generan elevada ansiedad y amenazan el equilibrio emocional de la mujer pueden acompañarse por alteraciones en las funciones reproductivas y de la menstruación.

Es una experiencia clínica universal que los desajustes emocionales sostenidos durante cierto tiempo producen alteraciones de las funciones corporales, y el hecho de que en cada mujer ocurrirá un tipo determinado de alteración no invalida lo anterior, sino que en cierto modo lo certifica, puesto que las situaciones conflictuales existenciales, si bien forman parte de un repertorio limitado, actúan sobre personalidades diferenciadas, que responderán con sus propios estilos reaccionales y en relación con su constitución (determinada por los factores genéticos y congénitos), creando características particulares frente a las frustraciones, con mayor o menor tolerancia a los estrés emocionales y sobre la cual actúan las experiencias vitales infantiles (predominantemente familiares) dando lugar a la disposición, es decir, el estilo reacional frente a los conflictos de la existencia; por último, aparecerán los factores desencadenantes bajo la forma de situaciones actuales agudas (un hecho dramático) o crónicas (situaciones persistentemente generadoras de tensiones emocionales) que van a configurar la enfermedad. O sea que cada mujer desarrolla sobre la base de lo descrito una modalidad reacional, con exaltación de determinadas áreas corporales, que mostrarán a través de sus alteraciones y en lenguaje corporal las consecuencias del impacto emocional.

De esta manera es frecuente que en ciertas personalidades cada vez que se modifican las características de las relaciones interpersonales (las conductas humanas son siempre conductas en relación con el otro) aparezca la enfermedad como una nueva forma de equilibrio (equilibrio patológico, pero equilibrio al fin). En tal situación, el desarrollo y el destino de esta disarmonía quedarán determinados por: a) la estructura de la personalidad; b) el desarrollo de las capacidades adaptativas, y c) la disponibilidad de estrategias neutralizadoras o resolutivas frente a los conflictos. Del interjuego dinámico de estos factores surgirán *el cuándo, el dónde y el cómo de la enfermedad ginecológica*.

Aun así cabe preguntarse el porqué de la localización genital como área de choque de numerosas situaciones emocionales de la mujer. En parte la respuesta ha quedado implícita cuando señalamos que la menstruación y las funciones reproductivas ocupan el *centro de la biología femenina* (están en el centro del embudo existencial de la mujer), y es así como hacia esas áreas confluyen las consecuencias de los desajustes emocionales, puesto que los órganos genitales están evolutivamente sometidos a una intensa influencia emocional.

Según E. Simmel, la determinación del órgano sobre el cual asienta la enfermedad no está ligada a factores indefinidos e impredecibles, sino que, por el contrario, *el azar nunca cuenta* (aunque con frecuencia lo parezca). Y agrega que las tendencias instintivas, asociadas a las fantasías inconscientes y experiencias vitales y en función de los conflictos desencadenantes, son los factores determinantes y seleccionantes.

Franz Alexander ha estudiado, con respecto a las alteraciones de las funciones neurovegetativas en personalidades predispuestas por su estructura neurótica, las posibilidades de reacción que se dan *frente a un conflicto de cierta intensidad*.

1. Se producen modificaciones fisiológicas como *preparación para la acción* bajo la forma de *expectativa de lucha o de huida*. Ocurre así un aumento de tensiones y de hostilidad a modo de ansiedad creciente, pero siendo la *acción el antídoto contra la ansiedad*, al no poder ponerse en juego ese mecanismo por la intervención bloqueadora de los *factores de represión o inhibición*, quedan impedidas las posibilidades de lucha o huida (es decir, la acción). En tal circunstancia el estado de preparación neurovegetativo, que finalmente no puede concretarse, se hace *crónico y persistente*, y termina por manifestarse por *diversas descompensaciones*, que siendo inicialmente de tipo funcional cristalizan por último en alteraciones orgánicas.

2. En otro caso, el sujeto no plantea conductas de lucha o de huida frente al conflicto, sino que para neutralizarlo se protege mediante una *regresión a estados de dependencia infantil*, y consecuentemente reaparecen los arcaicos temores infantiles y los me-

canismos que en esa época fueron utilizados (los que obviamente serán insuficientes e ineficaces en el momento actual).

Como comentario a las ideas de F. Alexander, vemos que en el primer modo de reacción la tensión emocional es bloqueada en sus posibilidades de descarga, y la paciente queda atrapada en el marco de su conflicto, sin posibilidad de resolución natural, bajo la forma de enfermedad corporal.

En el segundo caso de la tensión emocional adquiere los modos infantiles, caracterizados por la tendencia al lenguaje corporal (que es anterior al lenguaje verbal) y como mecanismo de alivio.

En ambos casos, los desajustes emocionales configuran "nebulosas con poder de organización" que desembocan en alteraciones psicosomáticas.

ALTERACIONES DEL CICLO MENSTRUAL

Dentro de las afecciones ginecológicas psicosomáticas, las que aparecen con mayor frecuencia son sin duda las alteraciones del ciclo menstrual.

Para alcanzar una adecuada comprensión de cómo las emociones actúan sobre las funciones endocrinas y para el caso específico de las afecciones ginecológicas psicosomáticas es necesario destacar el categórico papel que cumple el sistema hipotálamo-hipofisario sobre el aparato genital femenino, de tal manera que actualmente no es ilógico considerar a las glándulas endocrinas como estaciones terminales del sistema nervioso. A su vez, el hipotálamo guarda conexiones interinfluentes con el sistema límbico (hipocampo-cíngula-núcleo amigdalino y cuerpo mamilar), reconocido como *centro de las emociones (cerebro emocional)*.

Amenorreas psicógenas. Las amenorreas forman el grupo más frecuente de alteraciones ginecológicas psicosomáticas. En la última contienda mundial pudo comprobarse cómo las poblaciones femeninas sometidas a las ansiedades propias de tal situación presentaban una *alta incidencia de amenorreas*.

Parecería que el mecanismo fundamental en el desencadenamiento de las amenorreas de origen psicogénico es la alteración de la regulación hipotalámica sobre la hormona luteinizante (LH).

La producción y liberación de LH, al quedar bloqueada por la insuficiencia en la producción del factor de liberación, impide la ovulación y por lo mismo la formación del cuerpo amarillo. Por otra parte, se ha demostrado que el sistema límbico (cerebro emocional) ejerce a su vez un influjo regulador sobre el hipotálamo y, por ende, con la regulación gonadotrófica.

Diversos autores enunciaron diferentes teorías acerca de los mecanismos generadores de amenorreas psicógenas, señalando que:

a) El descenso de estrógenos se debería a una insuficiente producción de LH.

b) La inhibición tendría lugar a nivel del útero, que no respondería a la influencia de estrógenos y progesterona, y sólo aparecería hemorragia uterina al producirse modificaciones vasculares (roturas de vasos) por una irrupción brusca de adrenalina.

c) La receptividad ovárica a las influencias de las gonadotrofinas estaría disminuida.

d) Los estímulos psicogénicos, al producir un aumento significativo de la ACTH, determinarían al mismo tiempo una reducción en la producción de gonadotrofinas hipofisarias. Según Selye, bajo condiciones traumáticas, la adenohipófisis "sacrifica" su producción de gonadotrofinas en beneficio de una mayor demanda y necesidad de ACTH. En efecto, bajo el influjo de estímulos emocionales intensos se produciría un aumento de la ACTH y consecuentemente de 17-cetosteroides y 17-oxisteroides, y reducción de FSH y LH (es decir, las gonadotrofinas hipofisarias).

Autores distintos, realizando biopsias de endometrio, demostraron que la evolución endometrial había quedado detenida en el momento del ciclo en que la situación emocional hizo irrupción en la vida de la paciente, lo que estaría determinado por la supresión aguda de la producción gonadotrófica.

Al encarar el estudio y el tratamiento de una afección psicosomática será necesaria la evaluación cuidadosa de todos los factores somáticos generadores de amenorreas, para poder ubicarse dentro de la dimensión psicológica del trastorno y determinar las circunstancias en que una interrelación personalidad-conflicto de características precisas pueda dar lugar a una amenorrea.

En relación con el factor conflicto se ha señalado que éste puede desencadenarse en forma aguda (trauma psíquico agudo) o crónica (tensión emocional persistente).

Cuando el conflicto se desencadena en forma aguda está habitualmente ligado a situaciones de pérdida (materiales o afectivas) o a enfermedades que condicionan la visión real o fantaseada de un grave riesgo vital, o a conflictos relacionados con la feminidad (desfeminizaciones como actitudes de rebeldía inconsciente y que se traducen en amenorreas).

Los estudios de la personalidad de pacientes con amenorreas psicogénicas han determinado hallazgos en los que se ponen en evidencia alteraciones en el desarrollo caracterizados por estilos predominantemente infantiles, con fuertes rasgos de dependencia y con un escaso desarrollo en las estrategias neutralizadoras por parte del Yo. Asimismo son habituales en estas pacientes otros trastornos de la esfera sexual, como frigidez, dispaurenia, menalgia, vaginismo, etcétera.

La valorización de los factores derivados de los conflictos o de la personalidad determinó que se acepte un criterio de interacción entre ambos, de tal manera que frente a la vulnerabilidad de ciertas perso-

nalidades, los estrés psicológicos encuentran vías propicias de infiltración y desencadenan los procesos en estudio.

Hemorragias uterinas psicosomáticas. Constituye un hallazgo clínico frecuente la aparición de hemorragias uterinas como consecuencia de situaciones inesperadas que cursan con altos montos de ansiedad o angustia. La *correlatividad temporal* entre la situación de estrés y la hemorragia uterina (reiteradamente comprobada) permite inducir el criterio etiopatogénico psicogénico en muchos de estos casos.

Kroger y Freud afirman que "una hemorragia uterina intensa o prolongada puede obedecer a la supresión parcial de la función ovárica cuando el nivel estrogénico circulante desciende por debajo de un nivel hipotético, denominado umbral de hemorragia".

Además se han encontrado alteraciones del endometrio originadas en intensos espasmos del miometrio. Se producen de este modo zonas isquémicas, que luego dan origen a hemorragias uterinas. Asimismo se demostró que bajo condiciones emocionales de gran tensión se liberan sustancias de acción acetilcolinica que producen intensas vasodilataciones arteriolares y capilares uterinas. La administración de prostigmina en las amenorreas psicogénicas seguida de la aparición del flujo menstrual confirmaría esta hipótesis.

En cuanto a los psicodinamismos por medio de los cuales se establecen intensas emociones como factores desencadenantes de hemorragias uterinas, se han señalado con frecuencia *sentimientos de hostilidad y resentimiento frente a la condición femenina*, con lo cual la elección del útero como órgano de expresión del conflicto no sería casual, sino totalmente determinante, por cuento el síntoma expresaría una actitud de rebeldía frente a los sentimientos competitivos vinculados con la masculinidad. Esta hostilidad hacia lo masculino (expresada en el síntoma) incapacita a la mujer para el ejercicio de su rol sexual y al mismo tiempo priva al hombre de su propia actividad sexual.

EL DOLOR EN GINECOLOGIA

No se conoce con exactitud la naturaleza del dolor visceral. Se sabe que a nivel de las serosas y de la pared abdominal existen corpúsculos sensitivos, que su excitación se transmite a la médula y a través de ella llega al tálamo, pero se ignora cómo se integran desde el tálamo hacia la corteza.

Quizás en esa integración a nivel cortical radique la diferencia en la percepción del dolor de una persona a otra. Así, por ejemplo, una mujer puede quejarse de intenso dolor cuando se le toma el cuello uterino con una pinza erina, mientras que otra ni siquiera percibe el instante en que se lo hace. Pero aun en una misma persona, el dolor llega a ser diferente según el momento de su aparición. Una mujer afec-

tada de endometrosis puede padecer una discreta algomenorrea o no tener molestia alguna mientras está disfrutando de sus vacaciones; en cambio, la menstruación tal vez le resulte intolerable durante los pasajes de su vida en que por diferentes motivos se halla en conflicto con su feminidad.

Además, el dolor suele adquirir un significado especial en relación con la atención que se suscita, los recuerdos que evoca y el temor que inspira para el futuro.

El diagnóstico causal de los dolores genitales es objeto de vacilación para los ginecólogos por su similitud en procesos diferentes.

El médico *nunca debe disociar el dolor de la personalidad* de la paciente que lo está sufriendo. Para la interpretación del dolor se ha de considerar a esta sensación bajo cuatro aspectos:

1. Percepción del dolor. Para sentir dolor son necesarias dos condiciones: a) la existencia del estímulo local; b) que la intensidad de ese estímulo sobrepase el umbral mínimo para ser percibido.

El *estímulo local* es la zona irritada por la presencia de la alteración orgánica. El dolor visceral puede desencadenarse por la distensión de la cavidad de un órgano; por isquemia; por la liberación de sustancias químicas (prostaglandinas), etcétera.

El *umbral del dolor* explica por qué una lesión pasa inadvertida en una mujer y en otra provoca una sensación desgarrante.

La reacción *psicológica personal* en la percepción del estímulo es la variable que magnifica o disminuye el dolor al descender o elevar el umbral de percepción. La percepción cortical es aumentada por la angustia.

Después de una lobectomía el dolor no es más insopportable, pues ya no se presta a ninguna interpretación.

El dolor del parto es aceptado y menospreciado por la mujer madura y deseosa de ser madre, pero puede serle insopportable a otra mujer que vive su maternidad en forma conflictiva.

2. Predisposición mental al dolor. Depende fundamentalmente de la *herencia*, por un lado, y de la presencia de una *neurosis*, por el otro. La herencia se refiere no sólo a la genética, sino también y en forma particular a la ambiental. La vivencia infantil del dolor sufrido por los padres y las recompensas por haber soportado los propios dolores van moldeando la personalidad; algunos niños se acostumbran desde temprana edad a "manejarse" a los adultos que los rodean con dolores no siempre reales o acentuados neuróticamente.

La existencia de una neurosis previa afecta al dolor en su percepción e intensidad. En las neurosis de angustia, sobre todo en las formas fóbicas, el dolor se acrecienta, las pacientes suelen temer al cáncer, al contagio venéreo o al embarazo, etcétera. Las deprimidas, al perder el gusto por la vida, utilizan casi todo su tiempo en interpretar las propias molestias;

por este mecanismo magnifican cualquier dolor que pueda aparecerles. Las hipocondriacas acogen su dolor con convicción, lo acrecientan y manejan en el afán de lograr la commiseración de los demás.

3. Persistencia del dolor. La sensación dolorosa es mantenida por la huella que deja (dolor fantasma) o, reiteramos, por el beneficio consciente o inconsciente que el sufrimiento trae aparejado. En algunas pacientes el dolor resulta ser una especie de chantage: una adolescente con intensa menalgia puede llegar a tener cierto prestigio entre las de su misma edad; una mujer con más años puede centrar sobre ella la atención de sus hijos y de su esposo o ser objeto de cuidados que de otra manera no recibiría. La mujer frígida puede rechazar el coito sin tener que abocarse a consideraciones más profundas que la obligarían a un enfrentamiento con su propio desequilibrio emocional.

4. Desaparición del dolor. El dolor suele desaparecer por motivos diversos, sea porque el estímulo irritativo que le dio origen ya no existe, porque el umbral del dolor se ha elevado o porque era ficticio y fue sustituido por otro sistema neurológico.

El médico que asiste a pacientes que se quejan de dolores persistentes debe compenetrarse de su personalidad, tratar la lesión orgánica y al mismo tiempo procurar la modificación de la tendencia mental al dolor.

En el presente capítulo no nos referiremos al dolor provocado por aquellos procesos orgánicos (inflamatorios, tumorales, etcétera) que tanto en el campo ginecológico como en otros se explican fácilmente por su jerarquía. Consideraremos los dolores de aparición periódica o continuos cuyo sustrato anatomo-patológico insuficiente o inexistente no los justifica.

Dolores lumbopelvianos en la mujer (síndrome de congestión pelviana)

Este síndrome es un motivo frecuente de consulta, pero por lo general no se lo encuadra en una entidad nosológica definida, sino que según la predominancia de sus síntomas es atribuido a procesos orgánicos diversos y como tales son muchas veces intervenidos quirúrgicamente sin mejorar esa condición y a veces, por lo contrario, empeorándola. En otras ocasiones, el dolor lumbopelviano es de carácter errante, difícil de precisar. En tal caso las pacientes deambulan de consultorio en consultorio, del ginecólogo al gastroenterólogo, del ortopedista al urólogo, etcétera, sin que ninguno encuentre la causa que lo origina.

Cuadro clínico. Este síndrome se establece durante la época de la madurez sexual. No se lo observa antes de la menarca, es raro después de la menopausia y desaparece después de la castración.

Se manifiesta por una *profusa sintomatología de carácter subjetivo* en contraposición con los *escusos*

signos físicos; de ahí la importancia de un minucioso interrogatorio que abarque no sólo lo concerniente a lo personal, sino también al medio ambiental, las relaciones humanas, la práctica sexual, etcétera, para poder desentrañarlo y en consecuencia efectuar un ajustado diagnóstico. Generalmente aparece después de un traumatismo desencadenante; éste puede ser un aborto provocado, una intervención quirúrgica abdominal, partos sucesivos, etcétera. Así, por ejemplo, cualquier operación ginecológica en una paciente mal preparada desde el punto de vista psicológico puede ser vivida como una castración y desencadenar una neurosis que se somatiza en el aparato genital. Un aborto provocado es un traumatismo afectivo de singular importancia, que da amplia motivación para fantasías de daño y destrucción.

Los síntomas más importantes son:

1) *Dolor.* Se hace presente en sus múltiples formas, ya sea en su iniciación como una pesadez pelviana o de cuerpo extraño vaginal, y otras veces como una coccigodinia o lumbalgia, con frecuencia en forma de lumbociatalgía, que luego se extiende a las fosas ilíacas. Es común que se acentúe en la posición de pie, pero no calma con el reposo, como sucede con la mayoría de las alijas orgánicas.

El dolor obtuso, penoso, y la pesadez pelviana suelen intensificarse a manera de ondas o mareas en estrecha dependencia con el intermenstruo, el premenstruo y la excitación sexual (que la mayoría de las veces no llega al orgasmo).

Los dolores con el correr del tiempo se acentúan y prolongan, hasta volverse continuos con exacerbaciones premenstruales. Pueden simular así procesos orgánicos, que a veces dan lugar, repetidos, a innecesarias y contraproducentes operaciones quirúrgicas.

La paciente se refiere a su dolor haciendo comparaciones como: "pinzamiento con tenazas", "mordedura de perro", etcétera.

Las distintas modalidades sintomatológicas, por simular cuadros clínicos definidos, han sido calificadas con el nombre de "máscaras clínicas" (Stajano). De acuerdo con el cuadro dominante, se distinguen las siguientes "máscaras": *apendicular*, si la paciente sufre dolores que simulan una apendicitis crónica, a veces con agudizaciones; *colítica o rectocólica*, cuando los dolores se localizan en la fosa ilíaca izquierda y se acompañan de trastornos defecatorios con descargas seromucosas o crisis hemorroidales; *anexial*, caso en el cual la enferma experimenta alijas en el hipogastrio y ambas fosas ilíacas; *urinaria*, provocada por la congestión venosa vesical, que simula la cistitis crónica.

2) *Flujo.* Generalmente seroso, a veces se manifiesta como una verdadera hidrorrea, sin lesiones cervicovaginales. Tres de cada cuatro pacientes congestivas pelvianas padecen este trastorno.

3) *Algomenorrea.* El dolor hipogástrico propagado a las fosas ilíacas y al sacro suele cesar cuando

comienza la menstruación; otras veces es además intramenstrual.

4) *Alteraciones sexuales.* Son sumamente frecuentes. Las más importantes son la *dispareunia* y la *frigidez*. En muchos casos de insatisfacción sexual, el dolor es tardío, aparece después del coito o al día siguiente (estado congestivo persistente, ausencia de detumescencia). La frigidez es un asiduo acompañante del cortejo sintomatológico de la congestión pelviana pasiva.

5) *Síntomas extragenitales.* Nerviosos (fatiga, insomnio, cefaleas, tensión nerviosa, estado depresivo o de excitación e irritabilidad), trastornos vasomotores o espasmódicos en los aparatos cardiovascular, digestivo, respiratorio, etcétera.

Patología. Los hallazgos más comunes no explican la sintomatología que experimenta la paciente. El útero, de tamaño normal o ligeramente agrandado, se encuentra en más de la mitad de los casos en *retroposición* y es de color rojo oscuro o violáceo y de consistencia blanduzca. Durante una intervención quirúrgica se comprueba cómo un útero en retroposición cambia de color al corregir la posición viciosa. Cuando el proceso es de larga data, el útero se presenta agrandado, duro, y al ser seccionado muestra las paredes engrosadas por una hiperplasia conjuntiva muscular y gruesos vasos esclerosados. Los ovarios con frecuencia son micropoliquísticos; las trompas se hallan congestivas, edematosas. El peritoneo habitualmente está edematizado, de color violáceo; a menudo en los fondos de saco o sectores declives se acumula serosidad en cantidad variable. Los parametros también presentan una relativa edematización.

A nivel del sistema venoso se observan lesiones de un grado que depende de la seriedad y antigüedad del síndrome. Al comienzo se observa un estado congestivo que puede ser reversible, y las venas se presentan dilatadas. Luego aparecen várices pelvianas condicionadas tanto por la predisposición como por la cronicidad del proceso. Posteriormente se instala el varicocele unilateral o bilateral, de localización preferente entre las hojas del ligamento ancho. Por fin, se produce la *fibrosis perivasculares*. En resumen, la estasis venosa condiciona el edema sobreagregado, la trasudación serosa, las várices o verdaderos varicoceles pelvianos.

Clinica. El estado general de la paciente suele ser bueno y los exámenes de laboratorio de rutina no ofrecen datos de interés. Al examen se puede comprobar, explorando el introito con el dedo índice, ya sea su característica flaccidez normal o, por el contrario, una ligera o franca contractura, que se pone más de manifiesto si se tratan de enganchar con el dedo flexionando estos tejidos (músculos perineales), los cuales se percibirán a modo de un grueso cordón rígido y doloroso. Esta contractura constituye el vaginismo bajo.

Al introducir los dedos en la vagina para examinar los genitales internos se puede reconocer a los elevadores del ano como formando un plano fasciculado distensible e indoloro en los casos normales; cuando esos músculos están contracturados, como ocurre con suma frecuencia en las congestivas pélvianas crónicas, se comprobará en el citado plano muscular la presencia de numerosos cordones que hacen relieve en su superficie y que, a su vez, la presión digital sobre los bordes del hiato que forman los fascículos puborrectales provoca un dolor particular (dolor erótico de Castaño); es el vaginismo alto. En estos casos es conveniente efectuar la siguiente maniobra: con los dedos que tratan de explorar el elevador del ano, si se invita a la paciente a relajarse psíquica y físicamente al tiempo que efectúa lentes y profundas inspiraciones se comprobará cómo ceden la tensión muscular y el dolor.

Este aflojamiento muscular depende de la intensidad y del tiempo de la contractura; en los casos extremos no se obtiene respuesta favorable porque ya ha habido una transformación fibrosa.

Continuando con el examen ginecológico, se puede comprobar que el cérvix se encuentra a veces agrandado, blanduzco y es indoloro a la presión o al intento de movilización. El cuerpo uterino es de tamaño normal o ligeramente aumentado de volumen; en más de la mitad de los casos se lo halla en retroposición móvil, pero su desplazamiento casi siempre despierta dolor. También son muy dolorosos a la presión o distensión los parametros laterales y de manera particular los ligamentos uterosacros.

Si bien las varices no se perciben bajo la presión de los dedos, cuando constituyen varicocelos es posible advertir "algo" impreciso en los fondos de saco vaginales y en algunas ocasiones la sensación de un manojo de lombrices.

El estudio *flebográfico* realizado por vía endouterina revela la gran dilatación de las venas de los plexos pélvianos. Es decir que los datos *objetivos* recogidos por el examen ginecológico son *muy pobres*, en *contraste* con la frondosidad sintomatológica.

Es de señalar que no sólo se podrá apreciar que los músculos pélvianos están tensos, hipertónicos, sino también los de otros sectores corporales: nuca, regiones interescapular, lumbares, muslos, pantorrillas, etcétera. Es frecuente la aparición de calambres al adoptar la paciente la posición ginecológica para ser examinada.

Etiopatogenia. Cuando las algias pélvianas no responden a lesiones orgánicas reconocidamente dolorosas, constituyen en realidad un síndrome que trasciende de lo estrictamente ginecológico. Con el tiempo, la etiopatogenia y el tratamiento sufrieron grandes cambios desde el punto de vista conceptual. Fue atribuida hace décadas a alteraciones orgánicas; después, como las lesiones presentes eran poco significativas, se pensó en trastornos funcionales por fac-

tores endocrinos, neurovegetativos, alérgicos y muchos otros; hoy se la considera una afección psicosomática; es decir, que la opinión organicista de antaño sobre los orígenes de esta dolencia fue dando paso a nuevos conceptos que ponen el énfasis en factores psíquicos actuantes sobre el soma, particularmente sobre la esfera genital; de ahí las diversas denominaciones que la distinguieron según las épocas y escuelas. Los ginecólogos franceses le asignaron importancia al factor vascular, y consideraron que la congestión pélviana crónica, pasiva, era la responsable del proceso doloroso. En Hispanoamérica fueron firmes sostenedores de este criterio Castaño, Stajano y Bunster, entre otros. Los ginecólogos alemanes, por su parte, asignaron mayor significación a los trastornos nerviosos, espasmódicos.

Los distintos nombres que recibió este proceso conciden con los conceptos sustentados por sus autores: muscular espasmódico (parametropatía espástica), vascular (congestión pélviana crónica pasiva), inflamatorio (parametritis crónica), neurálgico (plexalgia hipogástrica), neurovegetativo (peripatía vegetativa), etcétera.

Se ha destacado la influencia de *factores* que serían predisponentes: constitución o terreno heredodistrófico, desarrollo venoso uteroanexial y pélvano anómalo, prolongada posición de pie, fatiga, trastornos hormonales (hiperestrogenismo, hipertiroidismo leve), alteraciones sexuales (prácticas viciosas, masturbación, excesos eróticos, coito interrumpido o condonmatoso), etcétera.

En estas pacientes el interrogatorio bien dirigido revela la falta de adecuación al medio ambiental en que viven, la intensidad de los trastornos emocionales, las desavenencias conyugales pronunciadas, la frecuencia de la frigidez sexual, etcétera. La insatisfacción de sus deseos obra particularmente sobre la actividad sexual en forma negativa y provocando el rechazo inconsciente del placer sexual normal. La libido es una energía potencial que al ser liberada se consume en los órganos efectores específicos; cuando esta energía no se agota o es mal encausada por conflictos inconscientes o no, su persistencia se deriva a otros sectores (la fase coital de detumescencia no se produce, y mantiene una excitabilidad neuropsíquica anómala). La tensión sexual persistente se somatiza y determina la congestión pasiva de los genitales y la contractura muscular pélviana. La sensación de pléthora genital está motivada por una vaso-dilatación casi permanente sin la contrapartida de la vasoconstricción descongestionante, lo que causa una hiperemia continua por estasis local relativa y el dolor consiguiente. La persistencia de la tensión nerviosa lleva a la contracción de los músculos pélvicos, que a su vez es causa de dolores difusos lumbo-pélvicos.

Diagnóstico. Las algias abdominopélvianas plantean diagnósticos diferenciales que ponen a prueba

la sagacidad del ginecólogo. Vamos a pasar revista a los diagnósticos que se suelen barajar cuando una paciente consulta por dolores crónicos lumbopelvianos, que son el resultado a veces de entidades nosológicas precisas, pero a los que en otros casos no es posible identificar, comprobándose solamente el estado de tensión muscular descrito o lesiones de poca importancia que no justifican tales sufrimientos.

Los diagnósticos más comunes con los que suele rotularse este síndrome profusamente sintomatológico son:

1) *Apendicitis crónica*. A pesar de que muchos cirujanos nieguen la existencia de la apendicitis crónica sin un cuadro agudo previo, numerosas enfermas que sufren dolores en la fossa ilíaca derecha, en las cercanías del punto de Mc Burney, son intervenidas quirúrgicamente con ese diagnóstico. En la mayoría de estos casos el dolor reaparece 2 o 3 meses después de la operación. ¿Cuándo es correcto pensar en una apendicitis subaguda recurrente (no crónica)? En caso de que la paciente haya sufrido un ataque agudo apendicular que fue "enfriado" y experimente dolores periódicos. Con reposo, régimen alimenticio apropiado, etcétera, el cuadro cede hasta una nueva recrudescencia; en esas circunstancias el dolor, que se acentúa al contraer el músculo psoas de recho, se acompaña de trastornos digestivos (anorexia, náuseas, vómitos, etcétera), discreta leucocitosis y eritrosedimentación acelerada. El examen ginecológico y urológico no revela anomalías. Si estos episodios no se hacen presentes, no debe hacerse el diagnóstico de apendicitis subaguda, mal llamada crónica.

Por otra parte, la inflamación del ciego (tiflitis) puede ser causa de dolores; generalmente hay constipación y el antecedente próximo de ingestión desusada de sustancias irritantes o purgantes. A veces se palpa el ciego ocupado que gorgotea, y que la paciente refiere como un tumor que se manifiesta y luego desaparece.

2) *Adherencias*. Cuando el dolor aparece tiempo después de una intervención quirúrgica pelviana o abdominal baja, el diagnóstico de "adherencias" es el que se hace con más frecuencia. Sin embargo, las adherencias, cuando existen, son casi siempre del epiplón al peritoneo parietal; su resección o liberación no calma el dolor en la mayoría de los casos y es muy probable que en aquellos que mejoran intervenga un factor psicológico, ya que las adherencias vuelven a producirse. Descartados por supuesto las que ocurren como consecuencia de una perianexitis o de una endometrosis, circunstancia en la cual el examen ginecológico pone de manifiesto el conglomerado compuesto por el anexo o los anexos fijados con el epiplón a órganos vecinos.

3) "*Ovarios o trompas dolorosos*". El ginecólogo con frecuencia es consultado por dolores "ováricos". Las pacientes se quejan de algomenorrea, dolor precoital,

distensión abdominal baja y dolores en el bajo vientre que se exacerban antes o durante la menstruación.

A la palpación el dolor es referido a un sector del abdomen inferior situado debajo de las líneas que unen el ombligo y las espinas ilíacas anterosuperiores. Al efectuarse el tacto, el dolor aparece cuando entre los dedos introducidos en la vagina y la mano aplicada en el abdomen se circunscribe al ovario y se lo palpa *suavemente* (de lo contrario cualquier ovario es doloroso); además se comprobará la mayor sensibilidad de los ligamentos uterosacros y el Douglas. Salvo que el ovario sea asiento de un tumor que ha sufrido una complicación de procesos inflamatorios importantes o de una endometrosis, éste no es causante del dolor pelviano crónico. Respecto de las trompas crónicamente dolorosas caben las mismas consideraciones.

4) *Lesiones uterinas*. Se ha atribuido a los vicios de posición la responsabilidad del dolor pelviano crónico. Este antiguo concepto hoy no se acepta; si el útero en retroposición está fijo, se debe a la coexistencia de procesos inflamatorios o endometróticos que son los verdaderos causantes de las algias.

5) *Procesos dolorosos del árbol urinario*. Cuando las lumbalgias son atribuidas a lesiones urinarias, debe comprobarse la existencia de una pielitis crónica, cálculo uretral o estenosis del uréter.

La pielitis crónica tiene por lo general el antecedente del ataque agudo. El dolor reaparece en forma de accesos acompañados de escalofríos y fiebre; suele haber polauria y disuria. El examen bacteriológico de la orina aclarará el diagnóstico.

El cálculo renal que desciende por el uréter trae aparejado un dolor típico e inequívoco, pero un cálculo detenido en el uréter puede causar dolor pelviano sordo. El riñón correspondiente suele ser doloroso a la palpación. La hematuria microscópica y la pielografía facilitarán el diagnóstico.

La *estenosis ureteral* es defendida por muchos urólogos como causa de dolor pélvico en la mujer. La pielografía muestra la estrechez del uréter y su dilatación por encima de la estenosis.

6) *Neuralgia de la pared abdominal*. Es producida por irritación de las ramas cutáneas de los nervios espinales dorsales inferiores o lumbares superiores. El dolor no se acompaña de síntomas digestivos, puede irradiarse hacia la ingle, parte superior del muslo o región glútea. Al examinar las zonas lumbar y dorsal inferior resultan dolorosos los puntos de emergencia de las ramas cutáneas de D 10 - 11 - 12 o L1. Debe ser estudiada la existencia de lesiones óseas o articulares (artrosis, compresiones vertebrales, pie plano, etcétera), lordosis o escoliosis.

Resumiendo: los pasos para hacer un diagnóstico correcto de la etiopatogenia del dolor lumbopelviano, a fin de descubrir las posibles causas orgánicas o su inexistencia, son:

1) Historia clínica minuciosa sin descuidar la in-

dagación psicológica; un buen interrogatorio permite en general establecer la importancia relativa de los factores orgánicos y psíquicos, precisar el origen del conflicto y apreciar el beneficio que la enferma extrae de su síntoma.

2) Examen completo del abdomen localizando el lugar inicial del dolor y su propagación.

3) Examen ginecológico (no se omitirá el tacto rectal).

4) Examen urológico (examen del sedimento urinario, pielografía, etcétera).

5) Radiología gastrointestinal.

6) Examen de la columna lumbar, puntos dolorosos, deformaciones, acortamiento de miembros, etcétera. Radiología.

Evolución y tratamiento. Es característica su tendencia a la cronicidad con recrudescencias periódicas de la sintomatología. Los resultados del tratamiento de este proceso son pobres y desalientan al médico y a la paciente, que deambula por distintos consultorios en busca de alivio.

La persistencia del trastorno se debe a la interrelación de factores físicos, constitucionales y psicológicos profundos, que difícilmente se pueden modificar, así como a la influencia del medio ambiental que para la paciente casi siempre es insuperable.

Para el tratamiento el médico establecerá, de acuerdo con el estudio efectuado, las pautas por seguir fijando prioridades en cada caso particular.

Se aconsejará evitar los esfuerzos violentos y las tareas penosas, así como el sedentarismo. Si la paciente hace una vida poco activa y dispone de tiempo y de medios, se beneficiará con prácticas deportivas (tenis, natación, golf, la danza, etcétera).

La práctica sexual debe normalizarse; se suprimirán el coito interrupto, el uso de preservativo u otros procedimientos anómalos.

Se prescribirá un régimen dietético, excluyendo los alimentos congestionantes, el abuso de especias, de bebidas alcohólicas, del café, el té, etcétera. El tránsito intestinal debe ser cuidadosamente vigilado para impedir el estreñimiento crónico. Es aconsejable la aplicación de una bolsa con hielo en el hipogastrio, mientras la enferma permanece acostada 1 o 2 horas por día. La acción refleja del frío sobre los planos profundos abdominales y viscerales ayuda a la relajación muscular.

La psicoterapia es de suma utilidad. Si el médico tratante no tiene suficientes conocimientos al respecto, debe recurrir a la *colaboración del especialista*.

Se recurrirá a los *psicofármacos* para disminuir la ansiedad, la angustia y la tensión muscular. La hormonoterapia puede ser útil; se administrarán *gestágenos* en la segunda mitad del ciclo, así como también preparados tiroideos en dosis débiles. Los estrógenos están absolutamente contraindicados.

Para combatir la estasis venosa se prescribirán medicamentos anticongestivos (rutósidos, dehidroer-

gocristina, diosmina, castaña de Indias, hamamelis, etcétera), que prestan una relativa ayuda.

La cirugía puede prestar apreciable ayuda en algunos casos seleccionados por su gravedad, cuando la congestión pelviana ha llegado a su período de estado, o sea cuando es un proceso ya irreversible, especialmente si se encuentra asociada a retroflexión uterina o poliquistosis ovárica. En estas circunstancias se pueden practicar las siguientes operaciones, aisladamente o asociadas, según el tipo de lesiones presentes:

a) Resección del pedículo neurovascular lumbovárico, unilateral o bilateral (operación de Castaño-Risolia).

b) Resección del nervio presacro (operación de Cotte).

c) Corrección de la retroflexión (ligamentopexia).

d) Resección cuneiforme de los ovarios.

El tratamiento *médico* debe efectuarse *antes y después* de la operación. La cirugía, cuando es practicada por diagnóstico erróneo, *fracasa siempre* y a veces agrava el proceso.

Menalgia

Recibe el nombre de menalgia (dismenorrea, algomenorreya, etcétera) el dolor pelviano que aparece en íntima conexión con la menstruación.

Es sólo un síntoma, *dolor*, que responde a causas distintas, genitales o extragenitales, pero si bien siempre existe una causa, en numerosos casos no es posible reconocerla. Es un trastorno que sufren con periodicidad muchas mujeres: aproximadamente el 20% de las jóvenes lo padecen. Su intensidad varía desde simples molestias llevaderas hasta el dolor violento, acompañado de un cortejo de trastornos (cefaleas, náuseas, vómitos, diarrea, tenesmo vesical o rectal, etcétera) que obligan a la mujer en esos días a modificar su ritmo de vida (pérdidas de hora de trabajo, estudios, etcétera) o a guardar cama.

El dolor aparece habitualmente con la regla, pero puede iniciarse antes que ocurra o en otras ocasiones, las menos, después de terminada la menstruación.

Clasificación. La menalgia es *primaria* si se instala a poco de la menarca, y *secundaria* si hace su aparición después de un tiempo más o menos prolongado en el cual las menstruaciones fueron indoloras.

A su vez, se califica de *esencial* o *idiopática* cuando aun con los medios auxiliares de diagnóstico no se descubre su etiología, y de *sintomática* si el examen ginecológico revela la causa que la origina; ésta se puede subdividir en genital o extragenital, según la ubicación del factor desencadenante.

Menalgia esencial. En la gran mayoría de los casos es también *primaria*, y por lo tanto, experimentado por jovencitas. El dolor se suele manifestar poco

antes del comienzo de la regla y se hace más intenso el primero o segundo día, para decrecer luego rápidamente. Con menos frecuencia aparece 1 o 2 días antes de la menstruación y decrece al iniciarse la pérdida sanguínea; más raramente aún ocurre lo contrario: que éste comience al cesar la regla.

El tipo de dolor difiere. Unas veces tiene carácter cólico, expulsivo, alcanza su máxima intensidad en pocos minutos y disminuye luego lentamente. La frecuencia de los cólicos uterinos es variable, desde los que se suceden a intervalos muy cortos hasta los que se repiten cada 20 o 30 minutos. Otras veces el dolor hipogástrico es de tipo congestivo, sordo, gravoso y suele propagarse a la región lumbar, muslos, etcétera. Generalmente son de tipo congestivo las menalguas que se inician en el premenstruo y de tipo cólico las intermenstruales.

Etiopatogenia. Se ha atribuido la menalgia esencial a causas muy discutibles, la mayoría de las cuales hoy se han desechado. Se habló de trastornos hormonales, alergia, hipoplasia uterina, hiperexcitabilidad del sistema neurovegetativo, etcétera.

El factor psicológico asume gran importancia. Es frecuente que la percepción dolorosa de la menstruación vaya ligada a conflictos con la feminidad y en modo especial con la sexualidad. Karen Horney afirma que "la dismenorrea comienza habitualmente en la época en que la paciente entra en contacto con los problemas sexuales adultos". Cuando aparecen las primeras menstruaciones, lo hacen en una etapa de la vida de la mujer en la que son frecuentes los conflictos familiares que originan estados de ansiedad y sobre todo de inseguridad (conflictos de la adolescencia). Es común que las menstruaciones sean dolorosas desde el comienzo (menalguas primarias) y se establecen así estilos menstruales en los que el dolor es un acompañante habitual.

Un hallazgo frecuente es que la menalgia sea sufrida por mujeres que presentan habitualmente organizaciones caracterológicas con fuertes rasgos neuróticos o que muestran diversas formas de desajustes emocionales. En contraposición, se ha comprobado que en pacientes psicóticas, en las cuales hay una ruptura dissociativa mente-cuerpo como expresión de su trastorno psiquiátrico, las menalguas son excepcionales.

Lo que habitualmente se encuentra como personalidades predominantes se polarizan bajo dos formas conflictuales frente a la experiencia de la feminidad: 1) Mujeres que muestran un franco rechazo y resentimiento hacia su condición femenina, y en las que los rasgos prevalentes de sus conductas expresan una inadaptación a sus condiciones y características biológicas y psicosociales femeninas. En tal situación la menstruación se constituye en un proceso inaceptable dentro de la concepción caracterológica de su vida, signada por una alta competitividad (y al mismo tiempo un fuerte deseo identificatorio) con lo

masculino. 2) Mujeres con organizaciones caracterológicas en las que predominan fuertes deseos de cuidados y protección. La condición femenina es vivida como una incapacidad que las limita existencialmente. Muestran una inadaptación al rol femenino por temores e inhibiciones, que sólo pueden ser neutralizados adquiriendo rasgos de invalidez y dependencia. En tales condiciones, la menstruación dolorosa es una vía de acceso que incrementa sus demandas de cuidados, comprensión y afectos, tan necesarios para ellas.

En ambos casos vemos cómo formas caracterológicas diferenciadas de asumir la condición femenina se expresan en lo que manifiestamente es el diploma de mujer: la menstruación.

En la gran mayoría de los casos la biopsia del endometrio demuestra que los ciclos de la paciente son bifásicos. En los ciclos monofásicos las hemorragias son indoloras.

Normalmente, en la primera fase del ciclo las contracciones uterinas tienen una frecuencia de 3 a 5 por minuto y son pequeñas, mientras que en la fase progestacional las ondas son menos frecuentes aunque más amplias. Se supone que si la contracción es exagerada, sostenida, sin suficiente relajación, se produce por isquemia muscular un calambre uterino, causante del dolor.

Investigaciones relativamente recientes sugieren que en las menalguas la producción y liberación de prostaglandinas E2 y F2 sintetizadas por el endometrio secretor son excesivas y responsables de la aumentada intensidad de las contracciones de las fibras miometrales, con sus consecuencias dolorosas.

Menalguas sintomáticas. Son habitualmente secundarias y constituyen uno de los síntomas de la afección causante, genital o extragenital. El tipo de dolor es variable y se observa tanto en ciclos bifásicos como monofásicos.

Entre las afecciones genitales causantes de menalgia debemos mencionar:

- a) Endometrosis externas o internas.
- b) Procesos anexiales o pelviperitoneales.
- c) Algunas malformaciones uterinas.
- d) Miomas que por su ubicación representan un obstáculo a la libre eliminación de la sangre menstrual.

e) La hipoplasia uterina y los vicios de posición de la matriz, si exageran el ángulo cervicocorporal con el consiguiente estrechamiento del orificio interno del cuello.

La dismenorrea membranosa es un proceso curioso y muy poco frecuente. El dolor hace su aparición el día anterior o en el del comienzo de la regla y es producido por la eliminación fragmentada o en bloque de la capa funcional del endometrio. El cólico menstrual es muy intenso y termina cuando se expulsa el tejido endometrial, que si lo hace en bloque, se reconoce como una membrana que reproduce la ca-

vidad uterina. Histológicamente se comprueba que se trata de un endometrio en fase progestacional, de características prácticamente normales. Este trastorno se observa tanto en vírgenes como en multíparas. La dismenorrea membranosa no ocurre en todos los ciclos, aparece esporádicamente intercalada con menstruaciones normales, indoloras. El diagnóstico es fácil cuando el proceso se reitera; el estudio histológico de los fragmentos eliminados permite su individualización, puesto que puede ser confundida con abortos o la expulsión de la decidua de un embarazo ectópico.

Con menos frecuencia la menalgia tiene un origen *extrauterino* y proviene de un estado de congestión pélvica, producido por diversas causas, como lo hemos expuesto en párrafos anteriores. En realidad, representa un síntoma más en el cuadro clínico citado. Es probable que en estos casos la sensibilidad aumentada de la paciente se deba al descenso del umbral de percepción dolorosa, porque no siempre las afecciones involucradas producen menalgia.

Tratamiento. La menalgia primitiva exige en primer lugar suprimir el episodio doloroso y luego modificar dentro de lo posible las condiciones psicofisiológicas de la paciente.

Tratamiento del dolor. Los analgésicos comunes, aspirina, piramidón, antípirina, etcétera, son poco eficientes y menos aún los antiespasmodicos.

Los agentes antiprostaglandinas han probado ser más eficaces. Una droga de real acción analgésica es la *indometacina*, pero tiene el inconveniente de sus efectos secundarios indeseables sobre el aparato digestivo y los sistemas nervioso central y hematopoyético. Por otra parte, para ser efectiva debe ser administrada desde varios días antes del comienzo menstrual.

Mejores resultados se obtienen con los ácidos *flufenámico* y *mefenámico*, particularmente con este último, que bloquean la síntesis de la prostaglandinasintetasa, así como a los receptores celulares de esta sustancia. El ácido mefenámico (Ponstil), administrado por vía bucal a razón de 500 mg (2 comprimidos) tres veces por día, de preferencia con las comidas, produce un significativo o completo alivio del dolor en la gran mayoría de los casos, y una menor pérdida de sangre durante la menstruación. Su uso está contraindicado si la enferma padece de úlcera gástrica o duodenal. Pueden adicionarse otros analgésicos en caso necesario. Otro procedimiento que da buenos resultados es el hormonoterápico. Hoy sólo se emplean los *ovulísticos* durante 4 a 6 ciclos. El uso de los anovulatorios da buenos resultados y se justifica pues, al suprimir la ovulación, se establece un ciclo monofásico que, como sabemos, es indoloro.

Cuando al suprimirse la ovulación no cede el dolor, es muy probable que el diagnóstico etiológico sea erróneo o que influya un factor psíquico importante.

Tratamiento coadyuvante. Es de particular importancia la psicoterapia. El médico debe recabar una serie de pormenores acerca de la vida afectiva, el ambiente familiar o de trabajo, así como de las vivencias infantiles, para aclarar a la paciente muchos de sus equívocos, y además instruirla sobre la fisiología sexual para corregir errores de concepto que con frecuencia son factores que agravan la dolencia. El miedo al dolor hace que la paciente, desde días antes de la regla, se halle bajo un estado de ansiedad que determina la tensión que agudizará el dolor. Este círculo vicioso puede romperse con la administración de anovulatorios que dan lugar a hemorragias indoloras, con lo que se gana la confianza de la paciente y facilita el efecto psicoterapéutico de la correcta información proporcionada por el médico. En algunos casos las psicodrogas administradas con prudencia son beneficiosas.

Por otra parte, se han de tomar medidas correctoras a fin de normalizar frecuentes anomalías en el sistema ordinario de vida: exceso de trabajo mental o físico, vida sedentaria, deficiencias alimentarias por dietas mal confeccionadas, etcétera.

En las menalgias sintomáticas el tratamiento se dirigirá a la causa actuante. Para la terapia de la *dismenorrea membranosa* los ovulísticos compuestos (estrógenos-gestágenos), prescritos desde el día 15 al 25 del ciclo durante 3-6 meses, dan buenos resultados, pero al suspenderse la medicación el fenómeno reaparece.

Tensión premenstrual

Con el nombre de *molimén catamenial* se designa a un conjunto de molestias que aparecen en los días previos a la menstruación. Estos trastornos ligeros, considerados normales, se hacen presentes en un alto porcentaje de mujeres. Consisten en cefaleas, ansiedad, nerviosismo, depresión, palpitaciones, precordialgias.

Cuando los síntomas y signos se exageran, entran en el terreno de lo patológico y constituyen el *síndrome de tensión premenstrual*, término propuesto por Frank, en 1931, considerando la intervención de *factores psíquicos* (tensión) y *somáticos* de oscura etiología (algunos autores lo incluyen en el síndrome de congestión pélvica crónica, pero entendemos que debe quedar como una entidad nosológica separada). Karen Horney la relaciona con fantasías acerca de la maternidad en mujeres con equilibrio emocional precario y en quienes los temores (o el deseo) de embarazo causan esa ansiedad premenstrual.

El síndrome de tensión premenstrual es muy frecuente. Se lo observa de preferencia en la tercera y cuarta década de la vida, en pacientes cuyos ciclos menstruales son bifásicos; ocurre con mayor o menor intensidad en el 50% de las mujeres.

Síntomas. Aparecen por lo general entre los 3 y 7

días o más anteriores a la menstruación, combinados en forma variable. Estos son:

Cefaleas. Casi siempre comienza en la profundidad de las órbitas y se extiende hacia la nuca y a veces hasta los hombros. Con menos frecuencia se manifiesta como hemicirraneas. Son causadas por vasodilatación o por la tensión de los músculos en sus puntos de inserción.

Mastalgia. Es bilateral y más intensa en los sectores superoexternos. La mama aumenta de volumen y es muy sensible a la palpación. La distensión del abdomen es llamativa; la paciente lo reconoce por el aumento del ajuste de su ropa interior.

Parestesias nocturnas. De preferencia en los miembros superiores.

Perturbaciones psicoemocionales. La irritabilidad o depresión, fatiga, ansiedad, tendencia al llanto, etcétera, son acompañantes habituales de los trastornos somáticos.

Todos los síntomas enumerados desaparecen rápidamente al comenzar la menstruación y reaparecen en cada ciclo con las mismas características.

Etiopatogenia. En un síndrome cuya etiopatogenia no está del todo aclarada. Factores psíquicos y somáticos intrincados participan en su producción, pero su mecanismo es aún motivo de controversias. Se ha atribuido a trastornos del sistema neurovegetativo con predominio simpaticotónico, alergia a hormonas endógenas, desequilibrios hormonales, excesos de estrógenos o predominio de éstos en el balance estrógeno/progesterona, exceso de hormona anti-diurética, aumentada producción de aldosterona con la consiguiente alteración del balance electrolítico, hipernatremia e hipopotasemia y retención hídrica. También se ha atribuido a factores psicogenéticos. Algunas pacientes que consultan temerosas por los síntomas presentes mejoran en forma notable sólo con explicárselas la benignidad del proceso.

Diagnóstico. La anamnesis pone sobre la pista y el examen clínico lo ratifica.

Tratamiento. Se han propuesto numerosos tratamientos basados en los diversos conceptos etiopatogénicos. En el momento actual, lo más indicado es la prescripción de *diuréticos* que, al combatir la retención hídrica, comprobada en la mayoría de las pacientes, logran una evidente mejoría de los síntomas. Es conveniente asociarlos a un régimen hiposódico. El tratamiento se iniciará no bien aparezca el primer síntoma. Por la mañana al levantarse se administran 40-50 mg de furosemida (Diflux, Nuribán, Furdurén) o derivados isoindolínicos (Higrotón) o 50-100 mg de espironactona (Aldactone A).

En las pacientes que además del síndrome de tensión premenstrual presentan una mastopatía fibroquística está indicada la administración de *gesiágénos* como coadyuvante, comenzando el día 14 del ciclo.

Aparte de la medicación citada, en algunas pacientes será beneficiosa la prescripción de *psico-fármacos*, destacándose en este sentido el meprobamato.

Dispaurenia - Vaginismo

La dispaurenia o algopareunia es el dolor relacionado con el *coito*. Puede estar en dependencia con procesos orgánicos o ser de naturaleza psíquica, que es lo más frecuente. También es común la asociación de ambas formas, donde el factor orgánico suele ser primitivo y el psíquico su consecuencia. Son de mencionar entre las *causas orgánicas*: la rigidez himeneal, hipoplasia vulvovaginal, inflamaciones de la vulva o la vagina, lesiones cicatrales vulvares (plastia vaginoperineal), sequedad de los tegumentos (falta de preparación psicofísica, clímax), parametritis posterior, anexitis crónica, retroflexión fija, etcétera.

Los factores psíquicos son los determinantes del *vaginismo*, espasmo de los músculos que circundan la vagina (músculos perineales, elevador del ano), que en casos serios se acompaña de la contracción de los aductores del muslo, movimiento inconsciente defensivo. El intento de forzar esta contractura vaginal produce dolor.

El momento de aparición y las características del dolor son variables.

a) Éste se produce al comienzo del coito y aparece ante los intentos de penetración peniana a través del introito. Puede ser tan intenso que imposibilita la prosecución del acto sexual.

b) El coito se realiza a pesar del dolor despertado en su comienzo.

c) En otras ocasiones el dolor es profundo o aparece tardíamente después de la práctica sexual.

Clinica. Se procederá en el interrogatorio con gran discreción y se asegurará a la paciente que el examen ginecológico no le provocará molestia alguna; al demostrarle gran comprensión, ganará su buena voluntad.

La actitud que adopta la paciente al procederse al examen es ilustrativa y le permitirá al médico ubicarse con respecto a la influencia de factores psíquicos.

Este examen revelará en algunas ocasiones las lesiones citadas que justifican el dolor, pero en otras comprobará que la paciente contrae la musculatura perineal (vaginismo) en el momento de la exploración, tanto que con dificultad puede introducirse un dedo en la vagina. Además la maniobra se halla impedida a menudo por indocilidad de la enferma, que junta los muslos y extiende los miembros inferiores.

Etiopatogenia. La dispareunia de causa orgánica se explica por la presencia de lesiones que se com-

prueban en el examen ginecológico. Cuando el dolor es profundo, producido por el contacto del pene con el cérvix y con los fondos de saco vaginales, o aparece tardíamente en forma de pesadez, de dolorimiento pélvano, suele tratarse de secuelas de viejos procesos anexiales inflamatorios o de una manifestación del síndrome de congestión pélviana.

En otras pacientes la exploración genital es negativa; no se reconocen lesiones a las que se pueda inculpar de ser generadoras del dolor. En estos casos la dispareunia es casi siempre *psicogénica*. El *vaginismo* es la expresión del rechazo de la relación sexual (debe entenderse bien que si la paciente se defiende ante un dolor realmente provocado por una determinada lesión no se debe hablar de vaginismo, pues es un reflejo circunstancial desencadenado por la hiperestesia de la vulva o vagina), rechazo inconsciente como se evidencia en aquellas mujeres dispareunicas que desean vehemente mente tener un hijo.

En términos generales las causas del vaginismo pueden reunirse en dos grupos:

a) *Miedo* por factores morales o por sus consecuencias (temor al embarazo), por mala educación sexual o *inquietud* de conciencia por otras relaciones sexuales.

b) *Aversión* al sexo masculino; inmadurez emocional, antecedente de violación o su intento en la infancia, iniciación sexual desafortunada, complejo de fijación hacia el padre, homosexualidad latente. La eyaculación precoz hace que la mujer no logre el orgasmo y su repetición conduce a la frigidez o más tarde al rechazo del acto sexual, expresado por dispareunia.

Tratamiento. Los casos de dispareunia que reconocen una causa orgánica serán tratados en consecuencia.

En la dispareunia psicogénica lo más apropiado es la psicoterapia, a veces profunda, cuando se trata de corregir una personalidad psicopática. Los psicofármacos se emplearán como medicación de apoyo (tranquilizantes, miorrelajantes). Es importante el adoctrinamiento del esposo acerca de su manera de proceder. Se indicará el uso de lubricantes para reducir la fricción sobre la vulva y la vagina inadecuadamente preparadas y la conveniencia de llevar los muslos de la mujer a una posición de mayor hiperflexión; el coito se efectuará con suavidad pero sin titubeos (detención en el introito), y una vez lograda la penetración peniana, se evitarán los movimientos rápidos.

El médico preparará a la paciente demostrándole la inocuidad de la introducción de un espéculo pequeño en la vagina y su lenta apertura, con lo que se obtendrá que ésta tenga más confianza.

En casos extremos, si la potencia masculina es normal, ante el fracaso de la psicoterapia y las medidas citadas se intentará la ampliación quirúrgica del introito.

FRIGIDEZ SEXUAL (SINDROME DE INHIBICION DEL FUNCIONALISMO SEXUAL FEMENINO)

Consideraciones generales. La capacidad de funcionalismo sexual femenino completo y socializado está determinada por la integridad estructural y funcional a nivel biológico, psicológico y sociocultural. Cuando esos niveles se integran en forma armónica y equilibrada, la mujer estará en posesión de las condiciones básicas de su personalidad que le habrán de permitir adecuadas expresiones en su funcionalismo sexual.

Ya hemos mencionado que estos niveles se expresan en: a) equipo biológico personal; b) aparato mental individual, y c) capacidad de adecuación socio-cultural, y que constituyen *condiciones necesarias* para el desenvolvimiento de una conducta sexual adecuada a sus capacidades y posibilidades.

Además de tales condiciones, es necesaria la concurrencia de determinados requisitos funcionales que, derivando de esos niveles, implican procesos cuyo desarrollo favorece una conducta sexual libre de alteraciones. Los requisitos son los siguientes:

1. **Meta u objetivo biosistológico.** La relación sexual para que sea adecuada deberá ser completa y socializada, entendiendo por tal que a través del desenvolvimiento del deseo sexual se alcancen las respuestas totales, es decir que a partir de la estimulación se vayan desarrollando las correspondientes etapas de meseta, orgasmos y resolución con las características ya señaladas. Pero, además de ser *completo*, fijamos la necesidad de que sea *socializado*, es decir que envuelva una ineludible coparticipación, puesto que la sexualidad humana posee características específicas de profunda intencionalidad y necesaria complementariedad. *Intencionalidad* como proceso de proyección comunicativa que ubica a la relación sexual entre las más profundas e interpenetradas formas de relación humana (superada a nuestro entender sólo por la íntima unión psicosomática de la simbiosis materno-fetal y su prolongación en la relación madre-hijo). *Complementariedad* porque la sexual es una de las muy escasas funciones que no puede desenvolverse en soledad e individualidad (al igual que la lactancia). En ambas siempre existe ineludiblemente un objeto (a veces fantaseado, pero siempre presente) de complementariedad.

2. **Adecuada elección objetal.** El objeto de la complementariedad señalada requiere ciertas condiciones para ser considerado adecuado, es decir, sin poseer características que interfieran su integración. Es así como el objeto adecuado no deberá estar ligado a dependencias infantiles y, por lo tanto, edípicas e incestuosas, ni ser homosexual ni tampoco parcial. Es decir que la elección objetal no deberá estar determinada por conflictos neuróticos de contenidos incestuosos de fuerte dependencia familiar, por situa-

ciones homosexuales o por desviaciones sexuales. Estas tres condiciones son fundamentales en la elección adecuada del objeto sexual complementario.

3. Aptitud psicomotora o capacidad en la respuesta de meta. La conjunción de la meta biofisiológica y la adecuada elección del objeto de complementariedad crean las condiciones esenciales para que la relación sexual se concrete realmente, pero así pueden suceder bloques e inhibiciones que interfieran con esa posibilidad. En la mujer, en modo especial, la capacidad sexual está sujeta a las reglas del aprendizaje y a su facilitación (o la represión) sociocultural.

4. Gratificación instintiva sin objeciones psicológicas y socioculturales. La posibilidad de que se logre o no una gratificación en el marco de la relación sexual está determinada además por las pautas que la sociedad fija y dentro de las cuales la mujer podrá desarrollar su capacidad orgásmica con mayor o menor facilitación.

Vemos de esta manera cómo a través de estas condiciones y requisitos pueden determinarse situaciones y procesos que interferirán inhibitoriamente en el desarrollo del funcionalismo sexual femenino y de la capacidad orgásrica, como potencialidades propias e innatas en toda mujer. Cuando ello ocurre aparecerá lo que denominamos *conducta sexual inadecuada de la mujer*, en la que tales potencialidades biológicas, psicológicas y socioculturales no alcanzan a expresarse (síndrome de inhibición del funcionalismo sexual femenino) o lo hacen a través de alteraciones que varían desde la total y absoluta falta de sensaciones orgánicas y psicológicas de contenido sexual hasta las formas de expresión incompletas, que corresponden a lo que denominamos como *invalides sexual absoluta*, en la que no existen ni deseo sexual ni capacidad orgásrica (*anaesthesia y anorgasmia*) y la *invalides sexual relativa* en la que con conservación del deseo sexual no se produce o lo hace muy ocasionalmente el orgasmo (*anorgasmia pura*).

Definiciones conceptuales. La frigidez sexual ha sido definida de tan numerosas maneras y con enfoques tan diversos que no se ha podido alcanzar un criterio definido que sirva a la vez para establecer criterios estadísticos en cuanto a su frecuencia. Así, el Diccionario Webster la define como "una aversión anormal a las relaciones sexuales". Para Berger es la expresión de "la incapacidad para alcanzar el orgasmo vaginal en el coito". Según Stekel, "la mujer frígida es aquella que no ha encontrado la forma adecuada de satisfacción". Marie Langer considera a la frigidez como "la expresión de un comportamiento neurótico", y Karen Horney la describe como "una inhibición del funcionamiento sexual femenino, que expresa la incapacidad de una relación sexual en totalidad anímico-física con un objeto de amor heterosexual". Para Marie Robinson es "la in-

capacidad de disfrutar del amor físico hasta los límites de su potencialidad", y para cerrar este listado de definiciones mencionaremos a Salerno, quien afirma que "la mujer frígida es aquella que al ser requerida por un compromiso erótico es incapaz de movilizar adecuadamente su libido sexualizada y concentrarla en actividad genital, para ser descargada mediante el orgasmo".

Nuestro criterio nos lleva a considerar a la frigidez sexual como "una conducta sexual inadecuada de la mujer que se manifiesta por un bloqueo parcial o total en la expresión genital de su sexualidad, determinada ocasionalmente por factores orgánicos (los de menos relevancia etiopatogénica) y que fundamentalmente se origina en desajustes del desarrollo psicosexual y condicionada por factores socioculturales, en modo especial actitudes sociales y tendencias psicoeducativas represivas".

En esta definición hemos tratado de integrar las formas de bloqueo (parciales o totales) y señalar además los mecanismos y procesos determinantes. Por eso, la tomaremos como guía para una ampliación comprensiva, en la que analizaremos los conceptos en ella contenidos, a saber:

a) Conducta sexual inadecuada. La frigidez es una forma de *sexopatía*, como resultado del incumplimiento de las condiciones y requisitos funcionales anteriormente descritos y que, como tal, es una alteración de la conducta sexual de la mujer y por lo mismo una conducta sexual inadecuada.

b) Bloqueo parcial o total en la expresión genital de la sexualidad. Ya señalamos las formas que denominamos *invalides sexual absoluta* (*anaesthesia y anorgasmia*) e *invalides sexual relativa* (*anorgasmia pura*), y dentro de ambas polaridades encontraremos formas intermedias entre unas y otras. Además fijamos el concepto de bloqueo de la expresión genital de la sexualidad, el que puede acompañarse (y con frecuencia lo hace) con otras formas de bloques o interferencias funcionales de la sexualidad. Así, se pueden presentar el temor a la desfloración, vaginismo, dispaurenia y esterilidad psicógena, formas neuróticas que expresan conflictos profundos en relación con la maternidad (abortos, parto prematuro, patología no orgánica en la gestación, puerperios complicados, incapacidad para la lactancia, incapacidad para la crianza). Otras veces la inhibición funcional se presenta en el área de los roles sociofamiliares, en los que exagerando sus funciones e evadiéndolas se está señalando la dificultad en la *aceptación y desempeño del rol e identidad femeninos*. Karen Horney afirma que racionalmente podría objetarse este rechazo, ya que con frecuencia no es manifestado conscientemente y aún se pueden dar comportamientos y actitudes psicológicas netamente femeninas, pero aun así no se invalida lo expresado, ya que el rechazo de la feminidad emana de los estratos más profundos de la estructuración mental.

c) Determinada ocasionalmente por factores orgánicos. Aun siendo excepcionales las causas orgánicas de la frigidez sexual, deben ser consideradas como referencias, para no caer en gruesos errores en el enfoque terapéutico ignorando situaciones que un adecuado examen ginecológico y clínico pondrían en evidencia.

d) Desajustes del desarrollo psicossexual. Como ya se ha señalado, dentro del desarrollo psicossexual de la mujer y durante la etapa fálica o edípica, la niña percibe las situaciones de desventaja sociocultural determinadas por sus condiciones, desarrollando la denominada envidia del pene. Esta situación queda normalmente superada en el desarrollo posterior, a medida que van acentuándose las tendencias femeninas y los beneficios que de ella se derivan (gratificaciones asociadas al embarazo y la maternidad) hasta alcanzar una plena y total aceptación e identificación con su condición de ser femenino.

Pero sucede con frecuencia que esta evolución puede perturbarse de modo tal que no se llega a cumplir o se cumple con interferencias. Es así como Freud en sus primeras concepciones interpretó que la frigidez se debía a que, careciendo la mujer de un órgano efector tan señalado como el pene, su sexualidad se centralizaba en el clítoris y sólo posteriormente se trasfería a la vagina. Freud, basando su teoría en una concepción esencialmente anatómica (la anatomía es el destino), expresaba las características de su particular momento histórico-político-social. Cuando él mencionaba a la libido como energía sexual se refería a la libido masculina, y su teoría sexual se elaboró sobre un patrón masculino.

Posteriormente modificó este concepto, señalando la trascendencia en el desarrollo de la relación madre-hija y cómo las frustraciones que durante ella ocurrían se trasformaban en determinantes de dificultades en las relaciones con el padre y con los hombres en general. De ese modo la frigidez no derivaría de alteraciones de la etapa fálica, sino de un período mucho más arcaico (etapa oral) y vinculada fundamentalmente con frustraciones orales con la madre.

En el material clínico de pacientes analizadas aparecen con frecuencia fantasías inconscientes u oníricas en las que la vagina (y a través de una equivalencia inconsciente boca-vagina) adquiere el carácter de boca hambrienta, incapaz de ser satisfecha por el pene (imaginado como pecho frustrante).

Melanie Klein ha señalado que durante el período edípico, el pene del padre es imaginado y deseado que sea un pene destructor, a fin de que no sea gratificante para su madre (que la ha privado de tener uno). De ese modo el pene adquiere para la mujer y en forma inconsciente potencialidades destructivas hacia la madre y luego por mecanismos retaliatorios (es decir, vueltos sobre sí misma) hacia ella. Para esta autora ello explicaría el vaginismo y la disparesia de muchas mujeres.

Se ha señalado que la degradación de la situación edípica se cumple en la mujer en una forma más gradual que en el hombre. De ese modo, el objeto de amor del período edípico (es decir, el padre) sigue vinculado a sus vivencias afectivas y a veces en forma muy intensa, de tal manera que en el momento de la elección adulta del objeto, el proceso puede alterarse por la persistencia de los vínculos edípicos. En tal caso la relación posee tales características incestuosas que la hacen prohibitiva para el inconsciente. La frigidez actuaría así como un *mecanismo defensivo frente a situaciones de contenido incestuoso*.

Sabemos que al iniciarse el período de latencia, la niña (lo mismo que el varón) comienza en sus relaciones interpersonales a abandonar los mecanismos de elecciones objetales por los de identificaciones. De esta forma y mediante la identificación, el Yo de la niña va adquiriendo nuevas capacidades operativas y creativas para su desarrollo. Pero la identificación como proceso de adaptación, crecimiento y desarrollo requiere la presencia *ineludible* de un modelo o paradigma (objeto de identificación). Este objeto de identificación deberá tener ciertas condiciones: ser estable, definido, armónico, continuo y suficientemente atractivo como para que el proceso se desarrolle.

La niña necesita de un modelo femenino, y lo habitual es que sea la madre la que cumpla ese rol. Cuando la madre rechaza o se halla en conflicto con su propia femineidad, *no se constituye en un modelo adecuado*, y de esta manera la propia aceptación de la femineidad materna constituye un poderoso influjo ejercido sobre la niña para alentirla en su propio desarrollo hacia la femineidad. A esto debemos agregar la *valoración* que en el grupo familiar (y consecuentemente, en el medio social) puede alcanzar la mujer. Cuando las condiciones de sobrevaloración de lo masculino son muy acentuadas, se le hace *poco atractivo a la niña adoptar un rol culturalmente inferiorizado*.

Todo el cúmulo de estos desajustes evolutivos interactuando en conjunto en etapas del desarrollo en que existen mayores demandas libidinales ocurren en un contexto de ansiedades y culpas (muchas veces ligadas a la masturbación) y pueden determinar que la originaria y transitoria situación de envidia hacia el otro sexo, que normalmente es superada en el proceso de identificación femenina, se arraigue firmemente (fijada en términos de psicología profunda) e incluso sufra una progresiva intensificación que se traducirá en una fuga de la femineidad y que a nivel genital se expresa bajo la forma de frigidez sexual.

e) Condicionamiento de factores socioculturales. Todas las concepciones que se mencionaron, basadas en un abundante material clínico, si bien dan claridad a los mecanismos psicológicos que al distorsionarse determinan las condiciones para el desajuste psico-

sexual, no llegan a ser suficientemente justificativas ni fundamentan los altos índices de frigidez en la población actual. Aun sin una unificación de criterios acerca de lo que puede entenderse por frigidez, las estadísticas nos señalan cifras de una magnitud que hacen necesario ampliar el campo de investigación hacia el área sociocultural.

En algunas sociedades se han señalado frecuencias de hasta 80-90%, lo que paradójicamente ha originado la idea de llegar a considerar la frigidez, no como una conducta patológica, sino como una posible conducta sexual de la mujer actual. Este criterio de juzgar como normal a lo muy frecuente (criterio de normalidad estadística) contiene una equivocada concepción y de prevalecer impedirá la exploración de las condiciones socioculturales supraindividuales en que se desenvuelve la mujer y de qué manera influyen y determinan su ajuste sexual.

Por ello, ya no deberíamos hablar de mujeres fríidas, sino de *sociedades fríidas*. Kinsey, Pomeroy y Martin señalan que el 37% de las mujeres casadas carecen de orgasmo durante el primer año y el 29% durante los primeros cinco años. Estas cifras, que sólo se refieren a mujeres casadas, se elevan al considerar la población femenina general.

Los estudios antropológicos muestran que las sociedades ágrañas (denominación que es preferida a la de primitivas), por sus características de permisividad sexual, desconocen la frigidez, en tanto que en las sociedades modernas (con múltiples mecanismos represivos) la frigidez es muy alta. Nuestra cultura esencialmente masculinista, o sea falocéntrica, androfílica y masculino-dependiente (son todos términos equivalentes que definen una misma situación), es proclive a reprimir la expansión de la personalidad femenina y por lo mismo puede calificársela como sociedad fríida.

Estando inmersa la mujer en una sociedad que se culturaliza siguiendo pautas masculinas definidas responde a esta situación con sentimientos de disconformidad hacia el varón, considerado como ser privilegiado. Karen Horney afirma que en muchas mujeres se estructura un cuadro al que denomina "complejo de masculinidad". Es así como envidiándolo, desacreditándolo y compitiendo con él (en el terreno y condiciones que el mismo hombre fija), no puede dejar de sentirlo superior. No pudiendo igualarlo en la realidad, intenta hacerlo en la fantasía, a través de su manera de actuar, pensar y sentir, y de esa manera actúa, piensa y siente como ella cree que lo hacen los hombres: desvalorizando a las mujeres. Al envidiar al hombre, rechaza su propia feminidad y le es imposible así percibir y valorizar sus propias virtudes. Todo lo mide y lo compara con lo masculino, y aun su más exclusiva y jerarquizada capacidad (la procreativa) se le presenta desvalorizada. Cae la mujer entonces en una verdadera situación circular, donde su inhibición o bloqueo

sexual la hace creer inepta e inservible como mujer, lo cual incrementa el conflicto y a la vez la lleva a sentir en un nivel más profundo como una incapacidad de amar.

No podemos dejar de señalar que las mujeres que actualmente tienen de 30 a 40 años de edad derivan de núcleos familiares (es decir, entes educativos) en los que la norma era la mujer victoriana, un ser casi asexuado, al que se brindaban las mayores posibilidades para sus expresiones maternales, pero a la que se le limitaban las posibilidades sexoeróticas.

A fines de la Primera Guerra Mundial (1918) predominaban en el mundo científico las ideas propuestas por mentalidades preeminentes en el área de la reproducción. Acton decía que "la mayoría de las mujeres no experimentan felizmente sentimientos sexuales de ningún tipo, y los que afirmaban lo contrario hacían una vil calumnia". Fehling opinaba que "cualquier apariencia de sentimiento sexual en una joven enamorada era patológico", y por último Windschiend sostendía que "si una mujer enamorada evidenciaba cualquier atributo sexual innato o espontáneo, existía allí una anormalidad". Pensemos que se trataba de juicios de distinguidos médicos que señalaban el criterio científico de la época, criterio que era asimilado y compartido por la sociedad, que no tenía por qué ponerlos en duda puesto que provenían de fuentes irreprochables.

Actualmente, aunque nos encontramos en una situación de cambio hacia una inteligente y comprensiva actitud frente a la sexualidad femenina, la mujer no ha podido aún alcanzar una ubicación libre en sus posibilidades y está condicionada en su desarrollo por situaciones de valoración de lo masculino y desvalorización de lo femenino, y en tales circunstancias no llega a ser lo que podría ser, sino lo que le permiten ser.

En nuestra sociedad encontramos predominantemente dos tipos de mujeres (y entre ambos, como es lógico, variables hacia uno u otro): a) Mujeres en los que los *mayores valores están en relación con la maternidad*. Cumpliendo su destino educativo, su feminidad se desarrolla fundamentalmente en sus capacidades maternales. Pero ni siquiera así su desarrollo es fácil, dado que la sociedad paradójicamente antiinstintivista y antimaternal no propicia esas capacidades, de modo que su mismo ideal de maternidad entra en conflicto con las condiciones socioculturales. b) Mujeres en las que las capacidades maternales han sido *sometidas a las exigencias sexoeróticas* y que se ubican en una búsqueda ávida y exigente de sus posibilidades sexuales.

¿Cómo explicar la frigidez en unas u otras? En las primeras se produce un proceso de *desexualización* que deriva de las características de la relación madre-hija. Su ideal de mujer es una madre asexual en el que se produce un *desplazamiento* del placer genital por el placer maternal. Su objeto de identifica-

ción es una mujer que, desexualizando su femineidad, vuelca todas sus posibilidades en la maternidad. En las segundas, las frustraciones, en sus más arcaicas relaciones, primero con la madre y luego con el padre, las colocan en una *situación carencial crónica*, de niñas hambrientas de afectos y en las que las satisfacciones sexuales son inalcanzables, porque lo que se busca en ellas son las reparaciones de sus más antiguas frustraciones y que por lo mismo *son de contenido incestuoso*. En tales casos su frigidez es la única defensa a que puede apelar el Yo, para no caer en la fantasía incestuosa de que sus deseos edípicos sean satisfechos.

Inferencias educativas (prevención de la frigidez sexual)

A través de lo desarrollado se hace posible establecer una serie de conceptos que permiten estructurar cierta sistematización de conductas preventivas que anulen o atenuen los efectos de los factores señalados como determinantes fundamentales de la frigidez sexual. Así podemos considerar la posibilidad de actuar preventivamente frente a estos factores, a fin de que el curso evolutivo de la niña pueda cumplirse hacia su meta más trascendente: el logro de la plena femineidad.

La enumeración siguiente no abarca todas las causas, sino que es un intento descriptivo de las circunstancias más comunes, de modo especial las que desde el medio familiar actúan sobre la niña, a saber:

1. El núcleo familiar debe basarse sobre una *positiva relación matrimonial*. Por medio de la adecuada integración psicoafectiva de sus padres, la niña irá logrando un sentimiento básico de seguridad y confianza en sí misma. De tal manera, la aceptación de las relaciones afectivas y sexuales de sus padres será la resultante del amor que se profesan entre sí, amor que se volcará sobre ella misma e intensificará la sensación de ser aceptada e integrar un grupo estable y fuerte. De ese trípode de amor, aceptación y estabilidad irá surgiendo todo su caudal de seguridad, que entre otras muchas cosas le ha de permitir aceptar la pertenencia sexual del padre por parte de la madre, sin que esto signifique su excluyente separación (es decir, sentirse menos como un "tercero excluido").

2. La necesidad de que sus padres se constituyan en *modelos de identificación* adecuados y estables. Cuando su propia madre *admite su femineidad y la ama*, de la misma forma que ama la masculinidad de su esposo, le brinda a la hija una actitud valorizante para su femineidad. De tal manera, la femineidad aceptada y valorizada de su madre se constituye en un polo de atracción para la hija. A la vez, la satisfacción afectiva y sexual de su madre impedirá que la hija sea utilizada como objeto sustituto en el que se depositan las frustraciones maternas. Las frustraciones maternas en el

vínculo de pareja, si son reiteradas y profundas, pueden llegar a determinar una relación madre-hija arraigada y evolutivamente patológica. En cuanto al padre deberá representar una *adecuada imagen de masculinidad*, lo bastante atractivo como para facilitar el desprendimiento de la primera relación afectiva con la madre y volcarse femeninamente hacia él, pero sin que sea tan poderosamente atractiva como para que luego interfiera en su traspaso hacia otros objetos de amor. Además, como en el caso de la madre, sus propias satisfacciones afectivas y sexuales impedirán una búsqueda sustitutiva en su hija. El recurso sustitutivo afectivo que puede representar la hija constituye una situación frecuente. Es un amor que tiene todas las características del amor conyugal y, por lo mismo, es sobresaturante para la niña. En ciertas situaciones de frustración conyugal, el padre aplica en la relación con su hija un declarado o latente desprecio por las mujeres, actitud misógina que hará que la misma niña adopte similares conductas en un intento identificatorio con la degradación paterna (dificultad en el desarrollo hacia la femineidad por interferencia de los deseos del padre y de la propia hija por satisfacerlos).

Como vemos, las imágenes *estables y diferenciadas* de sus padres son básicas para el desarrollo de la propia identidad. Cuando sus padres viven conflictualmente sus propias identidades sexuales, es lógico suponer que su propia evolución hacia una identidad como ser sexual-sexuado se vea dificultada. Se produce así una verdadera inversión psicológica o una mala sexualización, que se traducirá en los más diversos grados de inhibición en el funcionalismo de su femineidad.

Además, dentro de la estructuración familiar se establecen subestructuras secundarias, que se desenvuelven normativamente dentro de la dinámica familiar (lo conyugal, lo fraternal, lo paternal, lo maternal, la solidaridad) y que cuando alcanzan grados extremos alteran el equilibrado mundo interrelacional. Esto obliga a la niña a integrarse a reagrupamientos familiares patológicos (ella y la madre contra el padre, el padre y ella contra la madre, los hijos frente a los padres indiferentes, etcétera), que determinarán a menudo graves distorsiones evolutivas.

3. La necesidad de actuar *psicoeducativamente* por medio de una educación sexual que cumpla en sus presupuestos, fines y métodos con las condiciones que permitan y faciliten el acceso de la niña a los roles sociales y sexuales propios de su condición de mujer. Cada etapa señala un nivel específico en el curso de sus relaciones interpersonales y en el proceso de identidad, de modo que en cada una de ellas se han de considerar los aspectos que faciliten o dificulten esas evoluciones, y en tales casos la educación sexual podrá ser un recurso de elevado valor formativo en su desarrollo femenino y en su adecuada funcionalidad como mujer.

30 Reproducción humana

La infertilidad se define como la ausencia de concepción luego de un año de relaciones sexuales sin protección. Afecta aproximadamente entre el 7,9 y el 15% de las parejas siendo la incidencia mayor cuando se comparan parejas más jóvenes. Se ha documentado, al menos en diez poblaciones distintas, la declinación de la fertilidad de los matrimonios con el incremento de la edad. El riesgo es del doble para las mujeres de 44 a 53 años comparadas con aquellas de 30 a 34 años.

Aproximadamente 1 de cada 5 mujeres busca ayuda profesional durante su vida debido a infertilidad. Cerca de un tercio de las mujeres que difieren su embarazo hasta mediados de la tercera década de la vida tendrán algún problema en su fertilidad.

Los mecanismos que producen una disminución de la fertilidad con la edad no son muy claros. El aumento en la incidencia de la anovulación, asociado a la alteración funcional de los ovocitos, puede actuar sinérgicamente con factores uterinos para causar esta declinación. Además, a medida que las mujeres entran en la tercera década de sus vidas, es más probable que sean afectadas por una diversidad de afecciones tales como, endometrosis, que pueden interferir con la fertilidad. También las enfermedades de transmisión sexual, con su posible daño sobre las trompas, así como la enfermedad pelviana inflamatoria, secundaria o no al uso de dispositivos intrauterinos, se ven más frecuentemente a esta edad.

La mayoría de los abortos tempranos luego de los 35 años se deben a trisomías autosómicas, cuya incidencia aumenta con la edad. De hecho, los abortos espontáneos son el mayor riesgo para mujeres de edad que se embarazan, aumentando de un 10% en menores de 30 años, a un 18% cerca de los 40, y hasta un 34% pasados los 40.

En EE. UU. no ha habido cambios importantes en la proporción de parejas infériles desde 1965; una de cada siete parejas son infériles entre los 30 y 40 años. No obstante esto, hay una percepción de aumento de parejas infériles, probablemente debido a los casamientos y embarazos diferidos. Esto trae aparejados distintos problemas: el de lograr el embarazo, el de estar embarazada a mayor edad y la necesidad de anticoncepción previa. A ello se suma una disminución en el número de infantes para adopción

y un aumento en la demanda de servicios dedicados a la infertilidad. La AFS (American Fertility Society) ha incrementado sus asociados de 3.600 en 1974 a 10.000 en 1990, que lleva a un mayor conocimiento del tema por parte de los médicos. Por último, la infertilidad está socialmente aceptada como un problema.

Sin embargo, en muchas culturas, una mujer infértil es considerada inútil, y hay sentimientos de deshonra hacia su marido y su familia, que promueven la autodegradación. Cuando las mujeres con infertilidad involuntaria son aconsejadas de una forma inapropiada o insuficiente, se crea una situación de estrés matrimonial que puede producir conflictos e inestabilidad.

En algunas culturas, la infertilidad es causa justificada de nulidad de matrimonio o de cambio de mujer. La importancia del tema se puede ver en la existencia de distintos ritos.

En la India, las mujeres infériles visitan el templo de Shiva, en donde apoyan su cuerpo contra el dios Phallus. Otros creen en las "medicinas", incluyendo dientes de cerdo, sapos y/o arañas.

Se da un alto valor a la capacidad de tener hijos. Los padres ven en los hijos una continuidad de sus identidades, y en forma práctica, una seguridad para su ancianidad. No debe llamar la atención, entonces, que la infertilidad pueda ser considerada como una enfermedad "diabólica" y antinatural. En muchas sociedades es la mujer la que se considera culpable por no tener hijos, su status social y su autoestima se regulan con este parámetro, y el varón no acepta su culpabilidad o la posibilidad de ser él la causa de la infertilidad. Los hombres asocian la infertilidad con impotencia; por ese motivo, mientras haya erección y eyaculación, no asumen la posibilidad de una falla y se niegan a consultar y efectuar análisis.

Cuando los niveles de infertilidad llegan a proporciones epidémicas, el problema deja de ser una tragedia individual para pasar a ser causa de disruptión social. Por ejemplo, en algunas áreas en donde la infertilidad es elevada, la aptitud es valorada y una mujer no es considerada como candidata para el matrimonio hasta tanto no se demuestre su capacidad para dar a luz a un niño sano (y no necesariamente por su propio marido). Esta actitud promueve una

actividad sexual de significación social y epidemiológica. Las enfermedades de transmisión sexual que predisponen a infertilidad en ambos miembros de la pareja pueden verse incrementadas, aumentando el rango fértil y alterando el ciclo.

En muchos países, los servicios sociales públicos y prepagos no reconocen la infertilidad como una enfermedad, lo cual aumenta los problemas que deben ser sufridos por la pareja infértil.

En un estudio realizado en Inglaterra, se establecen las siguientes causas y frecuencias de infertilidad de parejas.

Esterilidad sin causa aparente (ESCA)	28 %
Trastorno espermático	21 %
Falla ovulatoria	18 %
Daño tubario	14 %
Endometriosis	6 %
Trastorno coital	5 %
Trastorno del moco cervical	3 %
Otros trastornos masculinos	2 %

Para otros, una de cada diez parejas tienen dificultad para concebir, y las causas de infertilidad son:

Factor masculino	32 %
Factor hormonal	28 %
Factor tubario	22 %
Factor uterino	11 %
Factor cervical	3 %
Otros	4 %

Globalmente, se puede decir que un tercio de las causas de infertilidad en la pareja será por factores femeninos, un tercio debido a factores masculinos y un tercio a ambos, incluyendo la esterilidad sin causa aparente (ESCA).

Hay ciertas circunstancias en la historia de la pareja que sugieren la necesidad de una investigación inmediata; exceptuando estas circunstancias, si tienen más de 30 años se debería esperar un año de relaciones sexuales sin protección. Si son mayores de 40 años, el estudio debería hacerse de inmediato.

¿Cuándo un éxito médico es realmente un verdadero éxito?

Cerca de la mitad de las parejas que se presentan luego de esperar un año, podrían embarazarse en el año siguiente. En un estudio inglés, sólo el 20% de las pacientes que no pudieron embarazarse dentro de los dos años de matrimonio, nunca lo lograron.

En respuesta a esto, los médicos debemos tener cuatro metas en mente:

- I) Buscar y corregir las causas de infertilidad con una evaluación y un tratamiento correcto, la mayoría de las mujeres que solicitan ayuda profesional lograrán embarazarse.

- 2) Proveer a la pareja de la información correcta y corregir la desinformación proveniente de amistades y de comentarios en general.
- 3) Proporcionar soporte emocional a la pareja durante este período. Hay grupos de autoayuda que permiten a la pareja comprender que el problema no los afecta solamente a ellos. Se debe enfatizar que mientras las ansiedades pueden interferir con la ovulación y la frecuencia de las relaciones sexuales, no hay evidencia de que la infertilidad sea causada por las mismas.
- 4) Una meta muy importante es la del momento adecuado para interrumpir la investigación y el tratamiento. Aunque no se haya detectado patología, las parejas con cuatro o más años de infertilidad tienen un pronóstico pobre.

ALGUNOS MITOS EN INFERTILIDAD

Es importante para los médicos y otros profesionales de la salud disipar los mitos asociados con la infertilidad.

1. Las mujeres deben ser advertidas que la infertilidad no es causada por el hecho que sean muy "nerviosas". Si bien la ansiedad puede interferir con la ovulación y la frecuencia coital, no hay evidencia que constituya causa de infertilidad en parejas que desean un embarazo.
2. Más allá de algunas anécdotas, la adopción no aumenta la fertilidad de las parejas.
3. El tratamiento de mujeres infériles eutiroideas con hormona tiroidea ha demostrado ser perjudicial.
4. La dilatación y raspado no es un estudio necesario en la rutina de la investigación de la pareja. Tampoco hay evidencia que apoye la vieja teoría que una mujer se volvía más fértil luego de un raspado. Por el contrario, un estudio indica que el potencial fértil de aquellas mujeres está disminuido.
5. Un útero en retroversoflexión no es causa de infertilidad, y si bien puede estar asociado a adherencias pélvicas o endometriosis, son éstas las que pueden influir en la fertilidad. El 25% de las mujeres posee esta variante anatómica y no hay evidencia que se reduzca la fertilidad.
6. El tiempo exacto para tener relaciones en el período periovulatorio es importante para mejorar las posibilidades, pero hay que tener cuidado de no programar demasiado las mismas para evitar ansiedad innecesaria.
7. Muchos hombres subsfériles (o fériles) creen que al abstenerse varios días van a tener mayor cantidad y mejor semen. Se considera, por el contrario, que cuanto más eyacule el varón mayor será el turnover epididimal y testicular, lo cual mejorará su fertilidad.

8. La posición para mantener relaciones crea trastornos en las parejas infériles, ya que la eliminación de fluido seminal luego del coito, cosa que es fisiológica, hace suponer a las parejas que pierden chance. Esto no es verdad.
9. Muchas parejas creen que si no poseen orgasmo y si están estresadas o no relajadas suficientemente, la concepción es menos probable. Nada de esto está probado que la disminuya, a pesar de que varios centros asistenciales sean tratamiento antiestrés.
10. La inseminación artificial (vaginal, cervical o intrauterina) es útil y mejora las chances sólo en casos de factores masculinos, y sobre todo si se efectúa inducción de la ovulación con gonadotrofinas y luego inseminación intrauterina.

Si no hay una indicación precisa no hay evidencias de que mejore la fertilidad:

- El uso de drogas para mejorar el semen (testosterona, citrato de clomifene, tamoxifeno, bromoergocriptina, HCG, vitamina C, cinc, cafeína) es difundido ampliamente, pero además de ser costoso, trabajos controlados muestran poco o ningún efecto terapéutico. Salvo en casos de déficit germinal de gonadotrofinas o de anticuerpos antiespermáticos o en infecciones, en los cuales el tratamiento puede favorecer la fertilidad.
- La temperatura testicular es importante, y se sabe que el testículo humano reduce su espermatogénesis a 37°C. No obstante, no hay evidencia de que reducir la temperatura sea de valor en la oligospermia.
- La endometrosis es una patología común que no se sabe si en sus estadios iniciales produce trastornos de la fertilidad. Sin embargo, en estadios avanzados en los cuales la anatomía está alterada, su tratamiento ofrece beneficios para el pronóstico fértil de la mujer.
- La esterilidad sin causa aparente (ESCA), en varias casos puede deberse a un incompleto estudio de la pareja. La transferencia intratubaria de gametas (GIFT) es ofrecido, si bien no hay trabajos clínicos que demuestren su utilidad comparado a, por ejemplo, inducción de la ovulación. Globalmente la fecundación in vitro parece ser la mejor opción.

El médico no debe sentirse obligado a efectuar un tratamiento sólo para hacer algo. Las metas deben ser las de efectuar una investigación completa, tratar cualquier anormalidad encontrada y educar a la pareja, para darle una estimación de su potencial fértil, aconsejarle el momento apropiado para la adopción, y proveer un aporte emocional.

FACTORES PSICOLOGICOS

La influencia de la psique sobre la fertilidad hu-

mana sigue siendo sobreestimada por muchos especialistas en infertilidad.

a) *Perfil psicológico en parejas infériles*

Los estudios indican que no poseen psicopatología preexistente. No hay aumento en la incidencia de diagnósticos psiquiátricos ni trastornos psicosexuales ni personalidad determinada que los distinga del resto de la población.

b) *Impacto emocional.*

Se describe una reacción de "crisis de vida" en las parejas. La progresión habitual es: al no quedar embarazada o al perderlos de pretérmino ocasiona shock o sorpresa, seguido de luto, preocupación, enojo que se deriva tanto a su pareja, cuanto sobre familiares, amigos y/o el médico. Luego hay sensación de aislamiento y culpa. Todo esto puede llevar a tensiones en parejas consideradas normales.

c) *Efectos psicológicos por participar en el tratamiento.*

Causa optimismo por el éxito, e incluso sobreestimación de las posibilidades, a pesar de una adecuada información. Pueden ocurrir cambios tales como ansiedad, apatía, disminución de la libido y sensación de perdida de control.

INFERTILIDAD FEMENINA

La falla en la ovulación es la causa más frecuente de infertilidad femenina, afectando aproximadamente al 20-25% de las mujeres con infertilidad, mientras que otro 20% tiene patología tubaria y un 10% una barrera cervical.

Más allá del impacto del tabaco sobre el embarazo, hay una creciente sospecha de que éste reduciría la fecundidad, tanto masculina como femenina.

Las parejas deben saber que hay un tiempo normal requerido luego del cual se debiera evaluar a las mismas. En cada ciclo ovulatorio una pareja normal tiene un 25% de chance de embarazarse.

La tabla de Gutttmacher's, que es estándar desde 1956, indica lo siguiente:

Debido a que el factor masculino suma aproximadamente el 40% de la infertilidad en los Estados Unidos, el espermograma debe ser un paso inicial en la investigación.

FACTOR CERVICAL

El cuello uterino juega un rol importante en el proceso de la infertilidad. El moco cervical contiene entre 92 y 98% de agua, y además glicoproteínas mucinas, carbohidratos, proteínas, lípidos, enzimas, aminoácidos y sales inorgánicas. Una pequeña cantidad de secreción endometrial, tubaria y

Tiempo requerido para la concepción

Meses de exposición	% de embarazos
3 meses	57%
6 meses	72%
1 año	85%
2 años	93%

posiblemente líquido folicular podría contribuir al *pool* del moco cervical. Éste varía de acuerdo al nivel hormonal, siendo profuso, líquido, alcalino y acelular en mitad del ciclo, con un patrón de cristalización en hojas de helecho al microscopio óptico.

Desde el punto de vista funcional, tiene distintas propiedades: 1) receptividad para la penetración espermática en el momento de la ovulación, y a la vez dificultad para la misma en otro momento del ciclo; 2) protección del esperma contra el ambiente hostil de la vagina y de la fagocitosis; 3) capacitación del espermatozoide; 4) suplementación de energía para el requerimiento metabólico del espermatozoide; 5) efecto filtro; 6) reservorio de espermatozoides en las criptas.

Investigación del factor cervical:

Sólo responsable del 5-10% de trastornos en la fertilidad.

Test de Sims Huhner (Poscoital):

Este test provee información tanto del moco cervical cuando de la habilidad del esperma para alcanzarlo y sobrevivir en él mismo.

El test poscoital es efectuado cerca del momento esperado del pico de LH, según los gráficos de temperatura basal corporal o según la longitud de los ciclos previos. También se puede tener el tiempo adecuado midiendo la LH y con ecografías. La pareja debe tener una abstinencia sexual de 2-3 días previos al estudio y se debe efectuar entre 2-12 horas poscoito. Se remueve el moco cervical con una pinza de pólipos o una jeringa de tuberculina y se examina el mismo para evaluar sus características macro y microscópicas. No se observa disminución del número de espermatozoides durante las primeras 24 horas poscoito.

La filancia del moco cervical a mediados del ciclo debe ser de 8 a 10 cm o más. Esta característica puede ser evaluada al obtener el moco del cérvix, o alternativamente, depositándolo en un portaobjeto con un cubre y levantando este último.

El moco cervical a mitad del ciclo contiene un 95-98% de agua y debe ser acuoso, fino, claro, acelular y abundante. Si se lo deja secar adquiere un patrón característico de helechización.

Un moco pobre a mitad del ciclo es una barrera física que disminuye la penetración espermática y requiere su corrección para incrementar la fertilidad.

El tratamiento de un moco pobre puede ser llevado a cabo administrando 0,625 mg/día de estrógenos conjugados 8 a 9 días previos a la fecha estimada de ovulación (entre los días 5 y 13). No hay ventajas en la continuación del tratamiento durante la fase lútea del ciclo. Si el tratamiento inicial falla, la dosis se incrementa a 1,25 mg/día. En casos refractarios se han administrado hasta 5 mg/día asociados a godotrofina coriónica humana (HCG).

Si hubiese evidencia de una cervicitis crónica con moco espeso y amarillento, se debe efectuar cultivo para clamidias y de ser necesario administrar antibióticos sistémicos.

Otra táctica para sobreponer la barrera de un moco cervical grueso es la inseminación intrauterina. Normalmente, luego de un coito sólo los espermatozoides entran en la cavidad uterina, y el semen se mantiene en la vagina. La inseminación intrauterina de pequeñas cantidades de semen pueden estimular contracciones uterinas y producir una reacción de tipo anafiláctica. Por esta razón el esperma debe ser lavado y separado por distintas técnicas de "recuperación", en las cuales se concentran en un mínimo volumen la mayor cantidad de espermatozoides de buena calidad. La concentración y la motilidad espermática debe ser rechequeada antes de la inseminación. Si bien el método permitiría la introducción de bacterias dentro del útero, con el uso de las técnicas más comunes de recuperación no se han observado problemas de este tipo.

Ha sido tema de discusión cuáles son los valores normales en un test poscoital. La mayoría de los autores utilizan como límite normal inferior la presencia de 5 espermatozoides móviles por campo de gran aumento. Collins y col. no hallaron diferencias significativas en las tasas de embarazo entre parejas sin esperma, sin espermatozoides inmóviles, o con 1-5, 6-10, y 11 o más espermatozoides móviles por campo de gran aumento. Otro estudio demostró que hay una diferencia estadísticamente significativa en los porcentajes de embarazos sólo cuando hay más de 20 espermatozoides por campo de gran aumento. En contraposición, un estudio sobre parejas fértiles demostró que el 20% de las mismas tenían uno o ningún espermatozoide móvil por campo de gran aumento. Si no hay ningún espermatozoide, se debe tomar una muestra de vagina para corroborar una buena técnica coital. En vista de los hallazgos contradictorios hay algunos puntos que si son de importancia en el test poscoital. Si el moco es claro, abundante y con buena filancia, la paciente tiene más chance de lograr el embarazo que si es espeso y no filante. Si se encuentran espermatozoides en el moco se confirma una técnica coital adecuada. Las mujeres deben ser advertidas que la eliminación de se-

men por vagina luego del coito es un hallazgo normal y no es causa de infertilidad.

La causa más común de moco anormal es un inapropiado momento para realizar el test. Se debe repetir el mismo en el próximo ciclo. Si se repiten las fallas, a pesar de un buen moco, se debe pensar en algún factor espermático, ya sea en cantidad, calidad o algún problema infectológico. También se deben buscar anticuerpos antiespermáticos o cervicitis. Un resultado negativo en el test poscoital puede hacer sospechar la presencia de un problema inmunológico y/o la necesidad de inseminaciones intrauterinas. Drake, Tredway y Buchanan demostraron que la distribución espermática dentro del canal cervical es uniforme y que no es necesario obtener una muestra del orificio interno.

Uno de los problemas más difíciles de resolver en la infertilidad es la presencia de test poscoitales que demuestran ausencia de espermatozoides o presencia de espermatozoides muertos más allá de un buen moco cervical. Los pacientes deben ser advertidos del efecto espermicida de los lubricantes, por lo que si la lubricación es necesaria se debe usar aceite vegetal que no interfiere con la motilidad espermática.

Una reevaluación del varón con otro espermograma es necesario ante un test negativo. Si el semen es normal se debe determinar el pH del moco cervical a mitad del ciclo. Se reportaron buenos resultados utilizando una ducha con una cucharada de bicarbonato de sodio diluido en un cuarto litro de agua en forma precoital cuando los test poscoitales se asociaban a un pH menor de 7.

Un *cross test* in vitro con moco bobino o de donante y con esperma de donante puede ayudar a determinar si el test postcoital negativo es debido a factores en el moco o a defectos en el esperma. Hay un test comercialmente disponible que consiste en un tubo capilar con moco cervical bobino que puede ser sustituido por moco de donante.

FACTOR UTERINO

Los miomas uterinos son comunes y podrían estar asociados a infertilidad. No se sabe bien si es causalidad o causalidad y si su remoción alterará la probabilidad de embarazo. No hay duda que los miomas que deforman el canal, el ostium tubario o la cavidad uterina pueden causar infertilidad y abortos. Los pólipos adenomatosos pueden causar los mismos problemas.

La adenomiosis afecta al miometrio causando fibrosis y puede reducir la fertilidad. La endometritis aguda o crónica puede favorecer la formación de sinequias en la cavidad, pudiendo llevar a la amenorrea (síndrome de Asherman).

FACTOR TUBARIO Y PERITONEAL

La causa más frecuente es la enfermedad pelviana inflamatoria, seguida por endometrosis y iatrogenia. Una alteración congénita de las trompas es menos frecuente. La patología tubaria distal en general es causada por infecciones como *Neisseria Gonorrhoeae* y más comúnmente *Chlamydia trachomatis*. La severidad de la patología tubaria es un indicador predictivo de la tasa de embarazos.

Una obstrucción cornual tiene mal pronóstico y la paciente debe considerar la fecundación in vitro. La microcirugía tubaria por vía laparotómica requiere de un instrumental especial además de lupas, pero su valor en la cirugía distal de la trompa no es universalmente aceptada. Se puede optimizar la tasa de embarazo y minimizar la formación de adherencias mediante la utilización de sutura fina, la irrigación constante con solución fisiológica, la hemostasia meticulosa, y con la toma delicada del tejido. Se deben evitar los intentos de reperitonizar zonas denudadas, ya que la isquemia creada es una causa común de adherencias. Algunos autores utilizan antibioterapia profiláctica de rutina, y otros una irrigación de solución heparinizada, si bien su utilidad no ha sido probada. Una serie de estudios indican que los resultados obtenidos por vía endoscópica son tan buenos como los obtenidos por laparotomía, por lo que la laparoscopia es el procedimiento de elección para la mayoría de las pacientes debido a las ventajas en el tiempo de recuperación, el menor confort, la escasa hospitalización y el menor costo. Debido a que la cavidad se mantiene húmeda, no es necesario utilizar irrigación permanente de los tejidos. El resto de los principios quirúrgicos no difieren a los utilizados en la laparotomía. Las adherencias pueden ser liberadas y coaguladas con monopolar y/o bipolar. Si hubiese una oclusión distal se debe efectuar una salpingoneostomía, y la incisión debe ser lo más distal posible. La trompa y el ovario deben estar libres de todo tipo de adherencias. Conviene utilizar suturas finas, del tipo poliglicólicos 7-0 u 8-0 para crear nuevos flaps para evertir la ampolla. Una alternativa es el uso del láser de argón, de CO₂ o el KTP sobre la serosa ampular, creando una contracción y evolución de la misma. De aquellas pacientes que se embarazan luego de un tratamiento quirúrgico la mayoría lo hacen dentro de los dos años. Por otra parte, el promedio de éxito es del 15%.

ENDOMETROSIS

Se sospecha esta patología con la historia clínica y con el examen físico, y se confirma con la laparoscopia, clasificándola por estadios. No obstante, no todas las mujeres con endometrosis son infértilles. En casos de endometrosis moderada y/o severa, el tratamiento quirúrgico con remoción, con fulgura-

ción, y/o vaporización con láser de los focos, puede ser suficiente.

Otros métodos hormonales tales como el danazol, los análogos de Gn RH, los anticonceptivos orales o progestinicos, son usados como parte del tratamiento.

En el manejo de la endometrosis mínima asociada a la infertilidad, se debe considerar como el tratamiento más adecuado la conducta expectante.

FACTOR OVARICO

Disfunción ovulatoria

Suman aproximadamente del 20% al 25% de los problemas de infertilidad. Esta disfunción puede ser bien una oligoovulación severa o una anovulación, pudiendo ser causada por el síndrome de ovarios poliquísticos, en donde el 80% poseen irregularidad menstrual y sólo la minoría se presenta con el cuadro clínico característico de obesidad e hirsutismo (Stein-Leventhal). Esta situación debe ser tratada con inducidores de la ovulación para iniciar o incrementar la frecuencia de la ovulación. El tratamiento puede ser comenzado de inmediato aun antes de investigar otros aspectos.

En el estudio de la mujer, un factor importante a determinar es si la misma posee ciclos ovulatorios, o si posee trastornos en la fase lútea. Para esto se efectúan tests de ovulación:

1) Temperatura basal corporal

Las mujeres que tienen períodos menstruales mensuales marcados por una sintomatología premenstrual y dismenorrea son casi siempre ovuladoras. Una confirmación indirecta que evidencia la ovulación se obtiene utilizando el gráfico de temperatura basal corporal, ya sea por vía oral o rectal, utilizando un termómetro común o unos especiales que facilitan la visualización del rango de sólo unas décimas de grado. Los días que las parejas mantienen relaciones sexuales deben ser anotados en el gráfico, y esto puede ser de utilidad para evaluar el factor coital. El uso de este gráfico ha sido criticado debido a que un bajo porcentaje de mujeres que ovulan presentan una curva plana, y en general hay desacuerdo en la interpretación de la misma por distintos profesionales.

El tiempo ovulatorio no es fácil de predecir con este gráfico. No hay una correlación directa entre el pico de LH y la curva, así como tampoco con el pico de producción de moco.

Hay una relación que puede ser de utilidad y que es entre el nadir de la temperatura del gráfico y el pico de LH, pero este nadir no siempre está presente. Este gráfico de temperatura basal solamente da una aproximación del pico de LH con una variación de 2-3 días.

No obstante lo antedicho, es de utilidad como un

índicador preliminar de la existencia de la ovulación y como una herramienta para examinar el factor coital.

Un incremento significativo de la temperatura se nota hasta 2 días posteriores al pico de LH, coincidiendo con un ascenso de los niveles periféricos de progesterona a 4 ng/ml. La expulsión del ovocito probablemente ocurre el día previo al ascenso de temperatura. Esta última debe mantenerse elevada al menos durante 11 a 16 días para luego caer bruscamente con el período menstrual siguiente.

En la discusión del tiempo coital la pareja normalmente querrá saber la vida fertilizable del espermatozoide y del ovocito. La información sobre las gametas humanas es especulativa. Hubo casos en los que un coito 7 días previo al ascenso de la temperatura resultó en embarazo, pero probablemente represente el límite de la variación biológica. Se estima que los espermatozoides mantienen la habilidad de fertilizar por 24 a 48 horas, y que el ovocito es fertilizable durante 12 a 24 horas. Se debiera intentar que la pareja tenga relaciones cada 36-48 horas, en un intervalo entre 3-4 días previos y 2-3 días pospico de temperatura sin hacer un régimen muy estricto para no crearles estrés.

2) Biopsia de endometrio

Es el estudio más efectivo para evaluar la fase lútea. La misma se debe efectuar dos a tres días previos a la fecha estimada de menstruación y remitir el material para estudio histopatológico.

Se puede utilizar una cureta de aspiración plástica, previa tracción con erina en el cuello. Se debe correlacionar el fechado biópsico con el del próximo sangrado y debe haber una diferencia menor o igual a 2 (dos) días. Para efectuar diagnóstico de defecto de fase lútea debe haber una diferencia mayor o igual a 2 (dos) días al menos en dos ciclos consecutivos.

Si bien existe el riesgo de producir un aborto en un ciclo en el cual hubo concepción, éste es mínimo.

Otra alternativa es efectuar la biopsia en el primer día de menstruación, teniendo tres desventajas:

- 1- Es un inconveniente tanto para el médico como para la paciente.
- 2- El tejido es más difícil de interpretar.
- 3- Puede ocurrir un pequeño sangrado en el momento esperado de menstruación, a pesar de existir un embarazo.

3) Progesterona

Una progesterona sérica menor de 3 ng/ml identifica a una fase folicular. Para confirmar la ovulación se deben efectuar dosajes en la mitad de la fase lútea, que deben ser preferiblemente mayores de 10 ng/ml. El consenso indica que el dosaje plasmático de progesterona es una evidencia insuficiente para juzgar una adecuada

fase lútea, ya que está sujeto a variaciones por la secreción pulsátil, pero lo más importante es que no hay una correlación importante entre la histología endometrial y los valores de la misma.

Fase lútea inadecuada

Una fase lútea inadecuada ocurre cuando la secreción de progesterona por el cuerpo lúteo es insuficiente. El término se ha aplicado cuando se observa un intervalo corto (menos de 11 días) entre la ovulación y la menstruación, con valores relativamente normales de progesterona, y más comúnmente a una fase lútea de ovulación normal con niveles de progesterona bajos. La primera es una fase lútea de corta duración cuyo diagnóstico se efectúa por la temperatura basal. La segunda es la fase lútea disincrónica, en la cual el endometrio y las glándulas son discordantes. Se ha propuesto un trastorno en los receptores de progesterona como responsable.

Es un factor importante de infertilidad sólo si se detecta en dos ciclos consecutivos. No obstante, una fase lútea inadecuada es el resultado directo de la disminución de la producción hormonal por el cuerpo lúteo, las causas de la disfunción subyacente pueden ser múltiples. Niveles bajos de FSH en la fase folicular, patrones anormales de secreción de LH, y valores de LH y FSH bajos en el momento de la ovulación pueden ser las causas. Se deben evaluar los niveles de prolactina, el estatus tiroideo, y otras causas tales como la obesidad extrema o mal nutrición o exceso de ejercicio. En la mayoría de los casos, la causa no es aparente. La evidencia preponderante sugiere una causa preovulatoria.

El diagnóstico debe ser considerado en aquellas mujeres con ciclos normales y esterilidad sin causa aparente, en mujeres con fases lúteas cortas demostradas en el gráfico de temperatura basal y en mujeres con historia de aborto recurrente.

El gráfico puede ser bifásico, pero la duración menor de 11 días, y esto debe ser corroborado por una biopsia de endometrio efectuada 2 a 3 días previos a la menstruación, lo que resultará en una diferencia en el desarrollo endometrial de por lo menos dos días con respecto al momento del ciclo. La mayoría de las opiniones sugieren que la biopsia de endometrio es el método más preciso para hacer el diagnóstico.

Basados en los hallazgos de que una FSH baja previa a la ovulación puede ser asociada a una fase lútea inadecuada, es razonable en algunos casos el uso de Pergonal o citrato de clomifene. El primero tiene el riesgo potencial de una hiperestimulación y de embarazos múltiples, por lo que raramente es utilizado para este propósito. El citrato de clomifene es la droga de elección para la mayoría. El riesgo, salvo el de embarazos múltiples, es mínimo. La dosis inicial es

de 50 mg/día durante 5 días comenzando el día 5 del ciclo.

También se han utilizado con éxito supositorios vaginales de progesterona que contienen 25 mg y aplicados dos veces por día, empezando aproximadamente 3 días luego de la ovulación. Este tratamiento se mantiene hasta la menstruación o el diagnóstico de embarazo. Si ocurre esto último se cambia a inyecciones semanales de caproato 17 OH progesterona hasta la semana 10 del embarazo. Utilizando esta terapia se han logrado tasas de éxito del 50%, pero no existen estudios bien controlados.

En algunos estudios que compararon el citrato de clomifene versus la progesterona no hubo diferencias significativas entre ambos.

La bromocriptina es de utilidad para corregir la fase lútea inadecuada asociada a hiperprolactinemia, pero su valor en mujeres con prolactina normal no ha sido demostrado. Aun con niveles de prolactina normales, si hay galactorrea la disfunción ovulatoria responde bien a la bromocriptina.

No obstante que solo el 3-4% de las mujeres infériles tienen una fase lútea inadecuada, se debe considerar en aquellas con ciclos normales e infertilidad no explicada, en mujeres con fase lútea corta por temperatura basal, y en mujeres con historia de abortos a repetición.

4) Anovulación -amenorrea

La anovulación persistente puede llevar a ovarios poliquísticos. Se debe efectuar biopsia de endometrio para descartar alguna degeneración endometrial. Una relación LH/FSH aumentada orienta el diagnóstico de PCO (ovarios poliquísticos), lo mismo que el cuadro clínico (Hirsutismo - Virilización). El tratamiento de elección es la inducción de la ovulación. Hay que evaluar en estas pacientes anovuladoras la función tiroidea y la prolactina. Se debe efectuar en primera instancia una prueba de progesterona. Si ésta es negativa, se debe evaluar la capacidad funcional del útero efectuando un ciclo secuencial de E2 + P4. Por último, con la FSH se descarta una falla ovárica.

La falla hipofisaria en la secreción pulsátil de gonadotropinas se puede deber a tumores (PRL), infecciones o daño, pero lo más habitual es por inhibición de centros superiores y está asociado a estrés físico o emocional, enfermedades psiquiátricas y trastornos de la alimentación como anorexia nerviosa.

También algunas drogas como las fenotiazinas, la reserpina y los bloqueantes ganglionares pueden alterar la función del eje.

Por último puede haber falla ovárica por irradiación o quimioterapia.

OTROS FACTORES

Mycoplasma

Este gérmen ha sido implicado como causa de aborto recurrente y de salpingitis. El mycoplasma T (*Ureaplasma urealyticum*) debe ser tratado con doxiciclina. Este tratamiento ha demostrado ser efectivo para mejorar la fertilidad. Algunos estudios, sin embargo, no han encontrado relación entre este organismo y la infertilidad. Por otro lado un estudio reportó que el 60% con cultivo positivo para *Ureaplasma urealyticum* y que fueron curados, lograron el embarazo, mientras que aquellos que no pudieron erradicar la infección tuvieron una tasa de embarazo del 5%.

Como conclusión, se puede decir que sería razonable efectuar cultivos de rutina para ureaplasma, pero que el tratamiento indiscriminado con antibióticos no es recomendado.

Alergia espermática

El esperma es muy antígenico y normalmente se encuentra aislado por la barrera hematotesticular. Una disrupción de la misma puede llevar a la formación de anticuerpos. Por lo tanto, los anticuerpos pueden seguir a una vasectomía, una torsión testicular, infección o trauma. Hay consenso que un pequeño porcentaje de la infertilidad puede ser explicado sobre una base inmunológica.

En los varones hay buena correlación entre el título de anticuerpos aglutinantes y el pronóstico fértil. Esto no es claro en la mujer.

Para efectuar el diagnóstico se utilizan los *immuno beads* con anti Ig G, anti Ig A y anti Ig M. Mediante este método se puede detectar si los anticuerpos se localizan sobre la cabeza o sobre la cola espermática.

Los roles exactos de la Ig A y de la Ig G no son conocidos, pero sí se sabe que la unión a la zona pelúcida se ve afectada por la presencia de anticuerpos dirigidos a la cabeza.

En la fertilización in vitro las tasas de fertilización sólo se ven reducidas ante la presencia de IgG e IgA en forma simultánea.

Para algunos laboratorios, la unión de menos del 50% de la población espermática no tiene efecto en la penetración espermática del moco cervical, y éste es considerado el límite para diferenciar lo positivo de lo negativo. Cada laboratorio debe correlacionar los resultados con otros parámetros de fertilidad, como el test de penetración de Hamster.

El tratamiento ha sido tema de controversia. Se ha recomendado el uso de altas dosis de corticoides (metilprednisolona 96 mg/día por 7 días), pero se debe evaluar el costo-beneficio, incluyendo la necrosis aséptica de la cabeza del fémur. Algunos demostraron que la

prednisona, utilizada durante 7 días a dosis de 60 mg/día puede disminuir el número de anticuerpos espermáticos, y que esto es asociado con tasas de embarazo elevadas, comparadas con parejas no tratadas.

Hay alguna razón para creer que los varones oligospérmicos con anticuerpos antiespermáticos responden mejor a un tratamiento a bajas dosis en forma prolongada, que uno breve en relación con el ciclo menstrual.

Foliculo luteinizado no roto

Debido a que en algunas parejas estudiadas no se detecta una causa que justifique la falta de concepción, se han buscado distintas anomalías que no pueden ser evaluadas por los estudios habituales.

No importando la ausencia de la expulsión del ovocito, el cuerpo lúteo se desarrollará en forma habitual. Inicialmente se creía que este problema era identificable en la laparoscopia por la ausencia del estigma ovulatorio, pero ahora se sabe que éste puede ser reepitelizado en forma rápida, no permitiendo su identificación. Normalmente el diagnóstico clínico de un folículo luteinizado no roto se basa en un monitoreo ecográfico. El folículo no se colapsa luego del pico de LH y no se observan los ecos internos habituales, pero es probable que a pesar de efectuar un monitoreo diario se pierda el momento de la ovulación, no pudiendo ver el colapso del folículo y sin embargo el relleno del cuerpo lúteo puede simular un folículo persistente. Es dudoso si la presencia de un folículo no roto tenga significancia clínica como causa de infertilidad.

Otro diagnóstico que se puede efectuar por ultrasonido es el de folículos pequeños (menores de 18 mm), que si bien su efecto no es conocido se cree que puede ser causa de infertilidad.

PROCEDIMIENTOS DIAGNOSTICOS

Histerosalpingografía

Es útil para anomalías congénitas del útero, lesiones intrauterinas y/o patología tubaria. Se efectúa el día 6-12 del ciclo. El médico debe estar alerta ante una historia de enfermedad pelviana inflamatoria, aborto séptico, utilización de DIU, ruptura apendicular, cirugía tubaria o embarazo ectópico, por la posibilidad de patología tubaria que pueden producir.

Sin embargo, el 50% de las pacientes que eventualmente fueron encontradas con patologías tubarias y/o adherencias pelvianas, no tenían historia de significancia.

Si hubiese una historia sugestiva de enfermedad pelviana inflamatoria, en primera instancia se debe pedir una eritrosedimentación y, de ser elevada, se

debe efectuar un tratamiento antibiótico. Se pospone entonces el procedimiento por un mes hasta repetir la nueva eritrosedimentación, y sólo si ésta es normal se indica la histerosalpingografía.

Si hay masas anexiales o dolor pélvano en el examen físico la histerosalpingografía debe ser suspendida para evaluar la posibilidad de una laparoscopia.

Si hay una historia de enfermedad pélviana inflamatoria, el riesgo de una reinfección sería luego de una histerosalpingografía es demasiado alto, debiéndose dejar lugar a la laparoscopia. Si una histerosalpingografía es efectuada en una paciente con duda en los antecedentes infecciosos, se debe efectuar con sustancia de contraste hidrosoluble más que oleosa, debido a su rápida absorción. El riesgo de la infección por la histerosalpingografía es menor al 1%, salvo en las pacientes de riesgo, que llega casi al 3%.

Sólo se requieren 3 placas: una previa a la inyección, la segunda cuando se llenan una o ambas trompas, y una última para mostrar la diseminación del contraste en la cavidad peritoneal. Habitualmente 3 a 6 ml de contraste son suficientes para llenar el útero y las trompas. Si la paciente comienza con dolor hipogástrico, se suspende la inyección de la sustancia por unos minutos.

Puede ocurrir que la sustancia de contraste discurre rápidamente a través de una trompa y no de la restante. Esto puede deberse a una menor resistencia de la trompa permeable y, en general, la otra es normal.

Cuando ambas trompas son permeables, la tasa de embarazo sólo mejora ligeramente (58%) a la que se presenta cuando sólo una trompa es permeable (50%). El valor terapéutico del procedimiento es controvertido. Mientras algunos no hallaron un incremento significativo de la tasa de embarazo, otros reportaron que el 75% de sus pacientes que se efectuaron histerosalpingografía con trompas permeables, y cuyos maridos presentaron espermograma normal, se embarazaron. Esto significó una tasa del triple de la encontrada en aquellas pacientes que no se habían efectuado la histerosalpingografía.

Son diversas las especulaciones de cómo ejerce su efecto terapéutico:

1. Podría tener un efecto mecánico de lavado de las trompas, eliminando aglutinación del moco.
2. Al estirar las trompas, podría liberar alguna adherencia peritoneal.
3. Produciría efecto estimulante sobre las cílias tubarias.
4. Podría mejorar el moco cervical.
5. La sustancia de contraste tendría un efecto bacteriológico sobre el moco cervical.
6. In vitro, esta sustancia disminuye la fagocitosis; lo mismo podría ocurrir in vivo.

Se reportó una tasa de concepción del 41,3% dentro del año de efectuada la histerosalpingografía con medio oleoso, mientras que sólo fue del 27,3% con medio acuoso.

En todos los estudios retrospectivos en los cuales se vio incrementada la tasa de embarazos, el medio de contraste utilizado fue oleoso. Este último tiene el inconveniente de aumentar las posibilidades de embolización. Si bien al efectuar la histerosalpingografía puede ocurrir esto último, al utilizar la fluoroscopia se puede detectar la misma y suspender el procedimiento.

Histeroscopia

Es un método que complementa a la histerosalpingografía. El histeroscopio es de utilidad para detectar pólipos endometrales, miomas submucosos, y para el diagnóstico definitivo y tratamiento de las sinequias y malformaciones uterinas.

Sin embargo debe ser reservado para aquellos casos en que la histerosalpingografía es patológica.

Laparoscopia

La laparoscopia es el procedimiento diagnóstico final en la investigación de la infertilidad. Si la histerosalpingografía es normal el procedimiento endoscópico debe ser efectuado luego de 3 meses para permitir el tiempo adecuado del supuesto efecto terapéutico del procedimiento.

Los hallazgos en la laparoscopia coinciden con los de la histerosalpingografía en el 66% de los casos. La menor coincidencia entre ambas es debido a la falla de histerosalpingografía en la detección de adherencias y/o endometrosis.

Aproximadamente el 50% de las pacientes que van a una laparoscopia tendrán una patología, en general endometrosis o adherencias.

FACTORES AMBIENTALES

El trabajo y los patrones sociales impiden una adecuada frecuencia de relaciones sexuales. Por otra parte los patrones de conducta favorecen la enfermedad pélviana inflamatoria, y por consiguiente una mayor infertilidad.

El efecto del alcohol es incierto. Las drogas, el cigarrillo, la cafeína en exceso y la obesidad han demostrado reducir la fertilidad.

La exposición ocupacional a ciertos químicos, pinturas y pesticidas puede inducir infertilidad, sobre todo en los hombres.

ESTERILIDAD SIN CAUSA APARENTE (ESCA)

Se observa en el 20% de las parejas infériles que se evalúan. Es particularmente frustrante tanto para el médico cuanto para los pacientes. Como no se detectó nada y no hay nada que tratar, por lo tanto no hay chance de embarazo.

Perspectiva epidemiológica

Poseen una probabilidad de embarazo del 35-50% luego de 2 años de seguimiento y del 60-70% luego de 3 años. La probabilidad está influida por la edad y la duración de la infertilidad.

El hecho de que muchas de las parejas con ESCA embarazan sin tratamiento alguno, indica que en realidad eran subfértiles y no infériles.

Evaluación de la fertilidad

Se deben reevaluar todos los estudios y hacer nuevos, como cultivos para ureaplasma, anticuerpos antiesperma y test de penetración.

Tratamiento

Expectante, inducción de la ovulación con citrato de clomifene o FSH, inseminación intrauterina de espermatozoídeos mejorado, fertilización asistida, alta complejidad. La probabilidad de embarazo por ciclo es en ESCA: 5% en expectante, 10% en inducción con inseminación intrauterina (IUI), 15% mediante una fecundación in vitro (FIV), y 25% efectuando una transferencia intratubiana de gametas (GIFT).

INDUCCION DE LA OVULACION

Hoy en día, si el único trastorno en una pareja infértil es una alteración en la ovulación, dicha pareja puede obtener las mismas chances que la población normal con un tratamiento adecuado. Hay distintas drogas que se pueden utilizar para este fin:

Citrato de clomifene

Sintetizada en 1956 e introducida para ensayos clínicos en 1960, fue aprobada para su uso en los Estados Unidos en 1967. Es un agente no esteroideo activo por vía oral y emparentado con el diethylbestrol. Está disponible en comprimidos de 50 mg.

Su mecanismo de acción está basado en su similitud estructural con el estradiol. Si bien ejerce sólo un leve efecto estrogénico, su estructura le permite unirse a los receptores estrogénicos intranucleares, y lo hace de una forma más prolongada que el estradiol (por semanas más que por horas). Esta actividad es suficiente para modificar la actividad hipotalámica, afectando la concentración intracelular de receptores, disminuyéndola.

Una vez expuesto al citrato de clomifene, el eje hipotálamo-hipofisario no percibe ni actúa según los niveles de estrógenos circulantes. Esto hace que el mecanismo neuroendocrino para la secreción de GnRH sea activado, como si no hubiese niveles estrogénicos plasmáticos presentes. Como consecuencia

de esta acción, se incrementa la frecuencia de pulsos de secreción de la FSH y la LH, pero no su amplitud.

La efectividad de la droga, sin embargo, puede no ser debida solo a su acción sobre la GnRH, ya que en animales se demostró un efecto directo sobre la liberación de las gonadotrofinas, independientemente de su acción sobre la GnRH. Por otro lado, el citrato de clomifene ejerce una acción directa sobre el ovario, probablemente en forma sinérgica con las gonadotrofinas sobre algunas enzimas. Como el estradiol, el clomifene sinergiza la acción de la FSH sobre los receptores de LH en las células de la granulosa. En contraste, en el útero, cuello y vagina ejerce un efecto antiestrogénico, lo que potencialmente puede alterar la implantación y el desarrollo temprano del embrión.

El clomifene no interfiere con la función adrenal ni tiroidea. El efecto de la droga es corto, pero sólo el 51% de la misma es excretada luego de 5 días. Se ha detectado clomifene en plasma y en líquido folicular, en el día de la punción folicular para fecundación in vitro. La presencia de la droga, sea en este momento o en la fase lútea tardía, tiene efectos contraproducentes.

In vitro, el clomifene inhibe la producción de progesterona por las células de la granulosa, lo que sugiere que interfiere con la inducción de la síntesis de receptores de LH. Como este efecto es inhibido por la HCG, el embarazo y la aparición de HCG previene este efecto.

Es importante destacar que el clomifene no tiene probada una acción teratogénica en los humanos. La tasa de embarazos y la función del cuerpo lúteo no se vió alterada en el grupo que utilizó clomifene más HCG comparado con el que utilizó clomifene. Los resultados mostraron que el citrato de clomifene tiene un efecto adverso sobre el moco cervical, mientras que aquellas tratadas con menotropinas, la calidad del moco cervical no se vió modificada.

La ausencia o la infrecuente ovulación es la indicación ideal para el tratamiento con clomifene. Aproximadamente el 75% de los embarazos ocurren dentro de los tres primeros meses.

No obstante su acción antiestrogénica, un moco pobre en el test poscoital se ve sólo en el 15% de las pacientes.

Una terapia adecuada para estos casos, es la administración de estrógenos (0,625 - 2,5 mg por día de estrógenos conjugados), desde el día 10 y hasta el 16 del ciclo (siete días comenzando el día posterior al último comprimido de clomifene), para mejorar la producción del moco. Los estrógenos no interfieren con la respuesta gonadotrófica, la ovulación, ni la tasa de embarazos.

El uso de drogas para inducir la ovulación no mejora la calidad ovocitaria, y la chance de embarazos no se incrementa en mujeres que ovulan regular y espontáneamente.

Su administración debe comenzar el 5º día del ci-

clo luego de la menstruación espontánea o inducida, con una dosis diaria de 50 mg durante 5 días. Si se comienza a estimular al ovario antes del 5º día se corre peligro de una superovulación y embarazos múltiples. No así desde el día 5, en el cual el folículo dominante está siendo seleccionado.

No existe ventaja en comenzar la inducción a mayores dosis por dos razones: 1) En estudios randomizados, la tasa de embarazos comenzando con dosis de 50 y 100 mg diarios fue la misma, y 2) La incidencia de efectos colaterales podría aumentar con 100 mg.

Sin embargo, si durante el primer ciclo de estimulación no se lograra el embarazo, entonces se deben utilizar 100 mg en el ciclo próximo.

Hay una correlación importante entre el peso corporal y la dosis requerida para lograr la ovulación, pero hay mujeres obesas que ovulan a las mismas dosis que otras delgadas. El citrato de clomifene no se deposita en la grasa corporal, y la necesidad de dosis elevadas se debe en parte al mayor estado de anovulación que poseen las mujeres obesas, con mayores niveles de andrógenos que producen resistencia a la acción del eje hipotálamo-hipofisario.

El pico ovulatorio de las gonadotrofinas se verá en cualquier momento a partir de los 5-10 días del último comprimido de clomifene. La pareja deberá tener relaciones cada 48 horas a partir del 5º día de suspensión de la medicación. En vista del posible rol de las prostaglandinas en la ovulación, se debe prevenir del uso de agentes que inhiben las prostaglandinas.

Otra opción es agregar 10.000 UI de HCG intramuscular el 7º día posclomifene, cuando la maduración folicular es la ideal. Como la administración prematura de HCG puede inducir una ovulación precoz, se debe monitorizar la ovulación, ya sea con dosajes de estradiol, con medición folicular con ultrasonido (18-20 mm), o ambas.

Una vez administrada la HCG, se debe mantener relaciones sexuales esa noche y los dos días siguientes.

En pacientes seleccionadas correctamente, se puede esperar que el 80% de las mismas ovulen, y aproximadamente el 40% se embaracen. El porcentaje de embarazos por ciclo de estimulación es del 20-25%. La probabilidad de embarazo múltiple es del 5%, casi todos dobles. La tasa de abortos no se ve incrementada, ni las malformaciones congénitas.

Si todos los factores se han corregido, y aun así no se logró el embarazo luego de 6 meses, el pronóstico es realmente pobre. Sólo el 7,8% de las pacientes que tienen uno o más factores asociados a una alteración ovulatoria lograrán el embarazo. Las complicaciones más frecuentes son: flushes vasomotores (10%), distensión abdominal, gases, dolor o sueño (5,5%), tensión mamaria (2%), náuseas y/o vómitos (22%), trastornos visuales (1,5%), cefalea (1,3%) y pérdida de cabello (0,3%). Todos estos efectos desaparecen al discontinuar el tratamiento, hasta 1 o 2 semanas después.

En el 5% de los casos se puede ver un agrandamiento importante de los ovarios con las dosis habituales, siendo su máxima expresión varios días después de discontinuado el tratamiento. No obstante, los ovarios involucionan a tamaños normales en la mayoría y es raro el cancelamiento del ciclo siguiente debido a esto.

Aproximadamente el 30% de las pacientes que ovularon pero no se embarazaron con clomifene, lo harán con HMG.

Otra opción es el agregado de dexametasona (0,5 mg diarios por la noche) en aquellas pacientes con hirsutismo y altas concentraciones de andrógenos y que son más resistentes al clomifene. Esto hace que se inhiba el pico nocturno de ACTH y disminuya la producción adrenal de andrógenos. Se han visto mayores tasas de ovulación y de embarazo en aquellas pacientes con dehidroepiandrosterona elevada.

Bromocriptina

Los niveles elevados de prolactina alteran la función normal del ciclo menstrual, interfiriendo con la secreción pulsátil de GnRH. No importando los niveles de prolactina, se considera que la presencia de galactorrea es índice de una excesiva estimulación prolactinaria, y para estas pacientes la bromocriptina es la droga de elección.

La bromocriptina es un agonista dopamínérgico que inhibe directamente la secreción de prolactina.

A pesar de no haber evidencias que indiquen que sea perjudicial para el feto, algunos prefieren discontinuar el tratamiento en la fase lútea y durante el primer trimestre.

Se logran ciclos menstruales y embarazos en el 80% de las pacientes con galactorrea e hiperprolactinemia. La respuesta es rápida, por lo que si en dos meses no hay indicios de ovulación, se agrega clomifene.

Gonadotrofina Menopásica Humana (HMG)

El preparado comercial posee 75 unidades de FSH y 75 unidades de LH, cuyo costo es elevado. Es inactivo por vía oral, por lo que se administra en ampollas por vía intramuscular.

Se debe seleccionar bien a las pacientes, y está contraindicada su utilización en aquellas con gonadotrofinas elevadas y que no responden a la prueba de progesterona. Por otro lado la hiperprolactinemia no influye en la respuesta al HMG.

La estimulación folicular se obtiene luego de 7-14 días de estimulación con HMG, comenzando con dos ampollas diarias. La paciente debe ser monitorizada periódicamente con medición del estradiol urinario de 24 horas o plasmático. La paciente es citada al 7º día de comenzada la estimulación, y a partir de ahí se decide continuar igual o incrementar la dosis.

Cuando el estradiol y el monitoreo ecográfico lo indiquen, se administrarán 10.000 unidades de HCG intramuscular. La similitud estructural de la HCG a la LH simula el pico que esta última hace normalmente previo a la ovulación. La paciente debe tener relaciones sexuales ese día y los dos días siguientes.

Normalmente se logra el embarazo luego de la administración de 2 ampollas/día durante 7-12 días. El mejor resultado se observa cuando la duración del tratamiento es de 10-15 días, y con menos de 10 días la tasa de abortos espontáneos se ve incrementada. En general hay una correlación directa entre el peso corporal y la dosis.

Por otro lado, el rango terapéutico (dosis efectiva para inducir la ovulación y dosis necesaria para producir hiperestimulación) es bajo.

Más del 90% de las pacientes con ovarios competentes lograrán la ovulación en respuesta a la HMG y un 50-70% lograrán el embarazo.

En pacientes con amenorrea hipotalámica, la tasa de embarazo por ciclo es del 25-30%, con un 1% de hiperestimulación. El promedio de ciclos requerido son tres. Al igual que con el clomifene, la incidencia de malformaciones no se ve incrementada. Sin embargo, la de abortos espontáneos es algo más elevada (25%), probablemente debido a una combinación de causas: mayor edad, embarazos múltiples y reconocimiento de embarazos precoces. La tasa de embarazo múltiple es del 10%.

La HCG tiene una vida media plasmática inicial de 6 horas, y una más tardía de 24 horas. Las concentraciones de HCG luego de la dosis ovulatoria debería ser menor a 100 mUI/ml luego del día 16 posaplicación por lo que dosajes de subunidad B de HCG en sangre o en orina efectuadas 2-4 semanas posaplicación deben ser considerados como tests de embarazo positivos.

La asociación de clomifene + HMG disminuye en un 50% los requerimientos del último, pero implica los mismos riesgos de embarazos múltiples o de hiperestimulación.

La utilización de agonistas del GnRH (acetato de leuprolide, buserelina), previene la luteinización prematura de los ovocitos, que es la causa principal de falla en pacientes con poliquistosis ovárica a las que se les efectúa inducción con HMG. Se puede utilizar 100-150 microgramos de buserelina intranasal cada 4 hs o 250 microgramos/día vía subcutánea, y combinado con HMG para protocolos de fecundación in vitro. Otro que se puede utilizar es el acetato de leuprolide en dosis de 0,5 mg/día subcutáneo durante dos semanas, para luego comenzar con las dosis usuales de HMG y suspenderlo el día que se administra la HCG.

FSH purificada

La FSH purificada es separada de la LH por

inmuno Cromatografía. Una ampolla contiene 75 UI de FSH y menos de 1 UI de LH. Debido a que se necesita la presencia de pequeñas cantidades de LH para una foliculogenésis adecuada, la FSH purificada sola no sirve para pacientes con amenorrea hipotalámica.

Bajas dosis diarias de FSH son capaces de inducir embarazos en pacientes con ovarios poliquísticos, pero sólo luego de inyecciones durante por lo menos 30 días. Las complicaciones son similares a las del HMG.

Hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH)

La ventaja de la utilización de la GnRH radica en la dificultad de la misma en producir hiperestimulación. Ésta debe ser administrada constantemente, en forma pulsátil, mediante una bomba programable y portátil. Se utiliza en mujeres con amenorrea hipotalámica principalmente, pudiendo ser efectiva también en mujeres con hiperprolactinemia que no toleran la bromocriptina.

Luego de la ovulación la fase lútea es mantenida, ya sea por la misma bomba o administrando HCG (1500 UI intramuscular desde el momento en que asciende la temperatura basal corporal cada 3 días, con un total de 3 dosis).

Normalmente la ovulación ocurre 14 días luego de iniciado el tratamiento, pero el rango se extiende entre 10 y 22 días. Se debe aconsejar relaciones sexuales cada 48 horas durante este período.

La tasa de embarazo en mujeres con amenorrea hipotalámica (hipogonadotrófica) es del 30 a 35%, lo que se aproxima a la tasa de embarazo de una pareja normal.

Monitoreo estrogénico

Es muy útil para elegir el momento adecuado para la administración de la dosis ovulatoria de HCG, previniendo la hiperestimulación. Un dato importante es que el moco cervical comienza a cambiar rápidamente en cuanto los niveles de estrógeno se elevan. La respuesta de las glándulas cervicales varían considerablemente entre individuos. El valor de estradiol urinario óptimo es entre 100 y 200 microgramos/24 horas, lográndose la mayor tasa de embarazos y escaso riesgo de hiperestimulación. Con menos de 100 microgramos no se ve casi hiperestimulación, pero tampoco embarazos, y con más de 200 hay un alto índice de hiperestimulación.

Con respecto a los valores plasmáticos, si se aplican las inyecciones de HMG entre las 17 y las 20 horas y la sangre se obtiene a primera hora por la mañana, una ventana de 1000-1500 picogramos/ml de estradiol es aceptable. El riesgo de hiperestimulación es elevado con 1500-2000 picogramos/ml, y como regla general, no se debiera de aplicar la HCG.

Un límite superior de estradiol plasmático de 3800

picogramos/ml para mujeres anovuladoras (poliquistosis ovárica), y 2400 picogramos/ml para amenorreas hipotalámicas, posee un riesgo de desarrollar un síndrome de hiperestimulación severo del 5% en ciclos que resultan en embarazos, y del 1% en ciclos no fériles.

Monitoreo ecográfico

Durante los ciclos normales, la cohorte de folículos en desarrollo se pueden identificar en los días 5-7 de los mismos. El folículo dominante aparecerá los días 8-10. El diámetro máximo del folículo preovulatorio, que indica la madurez ovocitaria, es de 20-24 mm, con un rango de 18-28 mm. Dos folículos desarrollarán en el 5-11% de los ciclos.

Durante los 5 días previos a la ovulación, el folículo dominante exhibe un patrón lineal de crecimiento de 2-3 mm por día, seguidos de un crecimiento rápido las 24 horas previas a la ovulación. La ovulación se asocia con el vaciamiento completo del contenido folicular en 1-45 minutos. El líquido se puede observar en el fondo de saco de Douglas. El folículo, o bien desaparece o se observa más comúnmente como un quiste irregular que disminuye de tamaño en los próximos 4-5 días.

Con citrato de clomifene se observan los mismos diámetros foliculares que en un ciclo normal, pero se puede aplicar la HCG cuando éstos tengan 18-20 mm, ya que hasta la ovulación habrán crecido 2-3 mm más.

Con HMG, el diámetro es menor al de los ciclos espontáneos o inducidos con clomifene, llegando a 15-18 mm, momento en el cual se puede aplicar la HCG, calculando que la ovulación se llevará a cabo 36 horas después.

El monitoreo ecográfico no elimina el riesgo de, embarazos múltiples ni el del síndrome de hiperestimulación. La guía principal es la de aplicar la HCG cuando los niveles plasmáticos de estradiol sean de unos 400 picogramos/ml por folículo, o en estas pacientes anovuladoras cuando se detecten 3 o 4 folículos de más de 14 mm, o varios folículos pequeños.

Síndrome de hiperestimulación

Este síndrome puede poner en riesgo la vida de la mujer. En casos leves, incluye ovarios agrandados, distensión abdominal y aumento de peso. En los casos severos, se suma ascitis, derrame pleural, desbalance hidroelectrolítico e hipovolemia con hipotensión y oliguria y trastornos tromboembólicos.

El trastorno básico es un intercambio de líquido del espacio intravascular hacia la cavidad abdominal, creándose un tercer espacio masivo. La hipovolemia resultante lleva a trastornos circulatorios y de

excreción. La génesis de la ascitis no está clara. La pérdida de fluidos y proteínas hacia la cavidad peritoneal lleva a hipovolemia y hemoconcentración.

Pero la complicación más severa es debida a un trastorno de la coagulación y a la mala perfusión renal, lo que lleva a una retención de agua y sal, produciendo oliguria. Al haber menor cantidad de sodio en el tubulo distal, no se puede intercambiar sodio con hidrógeno y potasio, resultando en una acidosis hiperkalémica. La urea se ve incrementada por la disminución de la perfusión y un aumento en la reabsorción. En respuesta a estos cambios, hay un aumento de la hormona antidiurética y del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El tratamiento es conservador y empírico, debiéndose internar a la paciente, la cual debe tener reposo absoluto, con control de peso diario y estricto de ingresos y egresos y de signos vitales.

El uso de diuréticos puede ser contraproductivo. En casos severos puede haber síndrome de diestrés respiratorio del adulto y está asociado con alta mortalidad. La posibilidad de una ruptura ovárica debe sospecharse, pidiendo hematocritos seriados para descartar hemorragia intraperitoneal. No obstante, un descenso del hematocrito acompañado de diuresis indica resolución del problema más que hemorragia.

En una paciente que no está embarazada, el síndrome tendrá su resolución dentro de los 7 días. Por otro lado, en una embarazada en la que los ovarios continúan siendo estimulados por la HCG, puede durar de 10 a 20 días.

TECNICAS DE REPRODUCCION ASISTIDA

La inseminación intrauterina es poco útil en pacientes oligospérmicos. La Fecundación In Vitro (FIV) requiere poca cantidad de espermatozoides para fertilizar a los ovocitos y se evitan las barreras naturales. La Transferencia Tubaria de Gametas (GIFT) no es muy útil, ya que no podemos asegurar de que haya fertilización. La inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), es un método moderno y promete ser de suma utilidad en casos de oligospermia severa, que hasta ahora no tenían tratamiento adecuado.

FERTILIZACION IN VITRO

Selección del paciente

La experiencia inicial fue en pacientes con factor tubario severo, pero al inicio de la década del 80 se extendió a parejas con factor masculino, esterilidad sin causa aparente, endometrosis, y causas inmuno-lógicas.

Protocolos de estimulación

Si bien se probaron distintos protocolos, el que

emplea HMG consigue los mejores resultados. La utilización de FSH pura sustituyendo a la HMG en alguna parte del ciclo puede producir una ventaja marginal sobre la HMG sola.

La introducción de los agonistas de la GnRH, primero y concomitantemente con la estimulación con HMG, provee una ventaja: elimina la posibilidad del pico de LH incrementando el éxito de la Fecundación in Vitro.

Protocolo corto ("flare") versus protocolo largo con análogos GnRH/HMG

Comenzando con un análogo GnRH en el 2º día del ciclo se puede observar un incremento de la FSH de la fase folicular que sirve como estímulo del crecimiento folicular. Se puede comenzar luego con el uso de gonadotrofinas para continuar con la estimulación folicular a partir del día 2 o 3, mientras que las gonadotrofinas endógenas disminuyen por la desensibilización hipofisaria. Este protocolo tiene las ventajas de acortar la estimulación y reducir la cantidad utilizada de GnRH-a y HMG, pero tiene el inconveniente de un nivel elevado de LH desde muy temprano en el reclutamiento folicular, pudiendo incluso comprometer la calidad de los ovocitos, resultando en una menor tasa de embarazos. El tiempo para la aplicación de HCG es crítico con el protocolo corto, ya que un retraso de 24 horas resulta en una dramática disminución de la implantación.

La administración de protocolos cortos de GnRH-a a pacientes con oclusión tubaria pura, no tiene superioridad comparando con aquellas a las que se les administra HMG sola, excepto en la necesidad de una menor cantidad de esta última.

El protocolo largo comienza con la administración de GnRH-a el día 21 del ciclo menstrual previo, para estimular con HMG a partir del 3º o 5º día del ciclo siguiente, durante el tiempo que corresponda hasta la aplicación de HCG. A continuación se efectúa la inseminación intrauterina o la punción-aspiración de folículos, dependiendo el tratamiento a seguir a las 35 horas de aplicada la HCG.

Protocolo largo-corto

Se ha publicado una experiencia favorable con la utilización del GnRH-a el día 2, asociado a la utilización de HMG a partir del día 5 del ciclo.

Protocolo ultracorto

El GnRH-a puede ser dado solo durante 3 días con el efecto de "flare", ya que la LH se suprime hasta mitad de ciclo. Recientemente se evaluó esta técnica encontrándose resultados pobres.

Protocolo ultralargo

En algunas circunstancias la estimulación con HMG ha sido comenzada luego de varios meses de suspensión con GnRH-a, generalmente en mujeres con endometrosis severa. La respuesta parece ser buena. La dosis utilizada de GnRH es de 1 mg diario de acetato de leuprolide durante los 10 primeros días para lograr una supresión rápida y luego 0,5 mg hasta la aplicación de HCG.

Conclusión

El protocolo largo con GnRH-a/HMG es el más utilizado para procedimientos de fertilización asistida. El rango de cancelación es minimizado mientras que el número de ovocitos y de embriones es óptimo. Se mejora la calidad embrionaria, las tasas de embarazo y disminuyen los abortos espontáneos.

En las mujeres que ovulan una FSH basal elevada se asocia con menor producción de folicúlos. La FSH se relaciona con la edad de la paciente. La FSH basal por lo tanto puede ser utilizada para identificar aquellas pacientes con pocas probabilidades de responder con una superestimulación ovárica, y de embarazarse.

El uso de la HCG en el ciclo previo puede reducir los niveles de FSH y por ende favorecer el desarrollo de folicúlos persistentes en el ciclo subsecuente. Se debe efectuar una ecografía basal antes de comenzar un nuevo ciclo de inducción de la ovulación en toda mujer que recibió HCG en el ciclo previo.

Monitoreo

La mayoría de los programas utilizan los dos sistemas de monitorización ovulatoria (estradiol sérico y ultrasonido). La meta de la estimulación es lograr que los folicúlos crezcan hasta 16-18 mm de diámetro y por lo menos 2-3 folicúlos extras de 14 mm, combinados con niveles de estradiol de aproximadamente 300 pg/ml. por folicúlo de 14 mm o más. Una vez que esto es logrado, una única dosis de 5.000 o 10.000 UI de HCG induce la maduración folicular.

Aspiración ovocitaria

Se efectúa aproximadamente 35 horas luego de aplicada la inyección de HCG, lo que permite la aspiración de los ovocitos justo previo al momento ovulatorio. Se efectúa mediante una punción transvaginal con control ecográfico. Esto tiene la ventaja de no requerir anestesia general como para la aspiración a través de la laparoscopia. Se pueden utilizar drogas como fentanilo o midazolán endovenoso. Normalmente una punción de cada ovario permite la aspiración secuencial de todos los folicúlos mayores de 12 mm.

La accesibilidad a los ovarios es un problema sólo en unas pocas pacientes. Son raras las complicaciones tales como la hemorragia intraabdominal o la infección pélvica.

Cultivo ovocitario

Se necesita habilidad para identificar los ovocitos bajo un microscopio invertido. La exposición de los mismos a temperatura ambiente se debe minimizar. Es probable que se beneficien los ovocitos si se transfieren a un microscopio equipado con una temperatura controlada y a una atmósfera con 5% de CO₂.

El esperma no debe ser juntado con los ovocitos inmediatamente luego de la aspiración, teniendo estos últimos una mayor chance de fertilización si la inseminación se efectúa de 4 a 6 horas posaspiración. Aun más, si los ovocitos son inmaduros, entre 12 y 30 horas de incubación pueden ser necesarias previas a la inseminación.

La maduración del ovocito se determina por la morfología de la corona radiada o por la presencia o ausencia de la vesícula germinal en el primer cuerpo polar.

El esperma es preparado por lavado, centrifugado y por swimup. El aislamiento de los espermatozoides también se puede conseguir separándolos por columnas de albúmina o por gradientes de Percoll.

Una variedad de medios son utilizados para el cultivo de los embriones, siendo el más popular de los Estados Unidos el F10 de Ham.

Fertilización

Cada ovocito es inseminado con aproximadamente 50 a 100 mil espermatozoides. El día posterior a la inseminación las células que se mantienen unidas a la zona pelúcida son separadas y el huevo es examinado para evidenciar la fertilización (presencia de dos pronúcleos).

Transferencia

En general se transfieren cuando el desarrollo de los embriones llega a un estadio de 4 a 10 células, cosa que ocurre entre 48 y 80 horas posaspiración. En general no se transfieren más de 4-5 embriones.

El resto de los embriones se pueden criopreservar y transferir en ciclos posteriores si el inicial no es exitoso.

La tasa de embarazos múltiples con transferencia de más de un embrión es aproximadamente del 20%.

Se pueden administrar en el periodo de la transferencia ciertas medicaciones tales como inhibidores de las prostaglandinas, tranquilizantes y antibióticos, si bien su utilidad no está demostrada. Lo que sí es utilizado como rutina es el suplemento de la fase lútea con progesterona a pesar de que algunos estudios in-

dicarian que esto no es necesario. Se pueden administrar supositorios vaginales de progesterona de 25 mg dos veces por día, o progesterona oleosa intramuscular de 12,5 a 25 mg diarios, dados ambos por 12 días a partir de la transferencia. Una terapia alternativa es la administración de 1.500 UI de HCG cada 3-4 días por 3 dosis. Si las mujeres no recibieron HCG se puede solicitar un dosaje plasmático de las subunidad β de la HCG nueve días postransferencia. Si éste es positivo se debe repetir a los 3 días.

Resultados

Una subunidad β de la HCG con niveles elevados pero no sostenidos es denominado como un embarazo químico y no como un éxito. Sólo los embarazos que contengan productos de la concepción en la ecografía o un embrión con latidos positivos deben ser considerados como tales. El punto más importante es el número de recién nacidos vivos, que es el que debe usarse como comparación.

La mayoría de los programas tendrán una tasa de embarazo por transferencia del 20%. Sorpresivamente el 5% de los embarazos a través de la fecundación in vitro serán ectópicos. Por otro lado no es de sorprender que el 25% de los embarazos clínicos finalicen como aborto espontáneo, ya que es la tasa de aborto esperada. Mientras que los ciclos sucesivos de fecundación in vitro no mejoran considerablemente la chance de éxito, aquellas mujeres con 3 a 6 ciclos tendrán una buena chance de lograr el embarazo. La fertilización es cercana al 50% de aquella obtenida en pacientes con patología tubaria.

Si hay fertilización la chance de embarazo luego de la transferencia es similar a aquellas obtenidas en pacientes con patología tubaria.

Se observó una disminución de la fertilización con fecundación in vitro en aquellos varones con menos de 6 millones de espermatozoides móviles por ml o menos de 40% normales en el espermatograma.

Las pacientes con endometriosis leve a moderada responden bien a la fecundación in vitro, aunque algunos estudios demuestren que esto es cierto sólo si la endometriosis fue tratada.

Por otro lado, los resultados en la endometriosis severa no son buenos. Puede ser debido a la dificultad para recuperar los ovocitos provocado por las adherencias. También pareciera haber un número menor de folículos en mujeres con endometriosis severa. La tasa de embarazo es baja llegando solo al 2% en la aquellas mujeres con endometriosis muy severa.

Una inducción ovárica controlada es el tratamiento de elección en mujeres que van a una fertilización in vitro o un GIFT. Los ovocitos sobrantes producidos por este tratamiento resultan en más embriones disponibles para transferir y/o para congelar y mejorar la tasa de embarazo total. El uso concomitante

de GnRH-a resulta en un mayor número de ovocitos maduros, menos ciclos cancelados debido a un pico de LH endógeno, en un mayor número de embriones, y por ende en una mejor tasa de embarazo.

La inmunosupresión a corto plazo utilizada con corticosteroides exógenos para los pacientes durante la transferencia de embriones cuya zona pelúcida esté intacta, en una FIV, no tiene efecto positivo demostrado.

Distintos factores presentes en el período preimplantatorio juegan un rol en el éxito del embarazo. Se han demostrado factores inmunosupresores asociados a los embriones secretados por preembriones, y se comprobó la correlación entre un embarazo exitoso y la actividad de estos factores inmunosupresores. La placenta es una fuente importante de interleuquina 1, citoquina que puede ser sintetizada en el embrión en estadios iniciales y que estimularía la síntesis de los factores inmunosupresores. Este proceso puede facilitar la implantación mediante la modulación de la respuesta materna al aloinjerto fetal. Recientemente se demostró la presencia de interleuquina 1b en embriones cultivados y se observó que los altos niveles de la misma se correspondieron con los embriones que resultaron en embarazos viables. Evidencia acumulada sugiere que el semialojinerto fetomaterno es protegido por factores inmunomoduladores locales.

En estudios efectuados sobre pacientes sometidas a FIV, se evaluó el mismo grupo de pacientes que no logró un embarazo en un ciclo posterior pero recibiendo corticosteroides. Por otro lado se evaluó también aquellas pacientes que recibieron corticosteroides desde el primer intento. Luego de utilizar un protocolo largo con GnRH-a/HMG y HCG se agregó 60mg/día de 16 B metilprednisona durante 4 días. Los resultados encontrados no demostraron diferencias significativas en el número de folículos, niveles de estrógenos, grosor endometrial, duración de la foliculogenésis, número de folículos aspirados y tasa de fertilización. Pero si se detectó un incremento estadísticamente significativo en la tasa de embarazos por ciclo, de implantación, y de nacimientos, comparando el mismo grupo de pacientes que recibió corticoides luego de fallar el primer intento sin los mismos. Lo mismo se observó en el grupo al que se le suministró la inmunoterapia en el primer intento.

Se han propuesto distintos mecanismos de acción para explicar la efectividad de los corticoides. Uno de ellos involucra la estimulación de la producción de estradiol y progesterona. La progesterona endógena o exógena puede jugar un papel importante en la liberación de factores inmunosupresores del endometrio humano. Se puede postular por lo tanto que los corticoides, al estimular la producción de progesterona indirectamente estimulen la secreción de éstos. Por último la manipulación necesaria para transferir embriones puede crear una inflamación endometrial que llevaría a la migración de macrófagos al

foco inflamatorio. Los corticoides actuarían también sobre este punto.

La fase lútea en un ciclo de transferencia embrionaria por fertilización in vitro ha sido nombrada como la causa de discrepancia entre la tasa de fertilización ($> 70\%$) y de embarazo (20%).

INYECCION CITOPLASMATICA DE ESPERMA (Intracitoplasmic Sperm Injection) (ICSI)

Un determinado número de pacientes con factor masculino severo no pueden ser ayudados mediante la fertilización in vitro tradicional, debido a que todos, o más del 95% de los ovocitos, no son fertilizados luego de la inseminación de espermatozoides con motilidad progresiva. Otros no están capacitados para una FIV por tener menos de 500.000 espermatozoides/ml. Recientemente se han reportado distintos procedimientos de fertilización asistida como exitosos en aquellos pacientes no capacitados para una FIV tradicional:

- 1- Partial Zone Dissection (PZD)
- 2- Subzonal Insemination (SUZI)
- 3- Intracitoplasmic Sperm Injection (ICSI)

Los resultados de los primeros 750 casos de SUZI e ICSI, así como una comparación controlada entre SUZI e ICSI, indicaron que la fertilización luego de un ICSI es sustancialmente mayor que luego de un SUZI, mientras que los clivajes embrionarios son similar para ambos.

Ovocitos para ICSI

Inmediatamente luego de la aspiración ovocitaria, se incuban los ovocitos durante 30 segundos en un medio que contiene un buffer de ácido N-2-hidroxietilpirazina-n-2 etanesulfánico (HEPES), y 80 UI de hialuronidasa/ml, que produce la remoción de la corona radiata y del cúmulus ooforus. La aspiración de los complejos se efectúa con micropipetas de 100-150 micrómetros.

Los ovocitos se incuban luego en 25 microlitros de un medio cubierto por una capa de aceite de parafina a 37°C , en una atmósfera con 5% de O_2 , 5% de CO_2 , y 90% de nitrógeno.

La maduración nuclear se efectúa en el momento previo al ICSI.

Manejo del semen

Se considera anormal un semen con una densidad menor a 20 millones/ml, una motilidad progresiva menor al 40% y una morfología normal de menos del 14%.

El fluido seminal es removido con el medio de Earle's, que contiene 3% de albúmina sérica bovina,

para ser centrifugado durante 5 minutos y luego removidos del *pellet*. Éste se deja en un gradiente de Percoll, y luego de centrifugarlo durante 20 minutos el Percoll es removido.

Procedimiento

Las micropipetas tienen un diámetro externo de 60 micrómetros, y uno interno de 20 μm .

El procedimiento se lleva a cabo en un microscopio invertido a 400 X con una temperatura de 37°C. El microscopio está equipado con micromanipuleadores y *joysticks*, que se conectan a un microinyector. Se selecciona un único espermatozoide y se lo aspira dentro de la pipeta de inyección. Se inmoviliza el ovocito aplicándole una presión negativa en la otra pipeta. El cuerpo polar queda de esta manera en hora 12 o 6 y la inyección intracitoplasmática del espermatozoide se efectúa en hora 3.

No se observan mayores daños a los ovocitos que aquellos producidos por la técnica de FIV tradicional.

Cerca de 16-18 horas posteriores a la microinyección se visualizan los ovocitos en el microscopio invertido (200-400 X). Se considera una fertilización normal ante la presencia de dos pronúcleos bien distinguidos uno del otro y con nucleos.

El clivaje de los dos pronúcleos ovocitarios se evalúa luego de 24 hs de cultivo. Los embriones se clasifican de acuerdo al tamaño de las blastómeras y al número de fragmentos anucleados. Se transfieren luego en un total de dos o tres por ciclo, a las 48 o 72 horas del procedimiento. El resto de embriones no utilizados, si los hubiera, se criopreservan para nuevos intentos. La tasa de implantación está en relación a la calidad embrionaria.

Los embriones clivados se clasifican en tres categorías de acuerdo al porcentaje de fragmentos anucleados:

- Excelentes o tipo A: sin presencia de fragmentos anucleados.
- Buenos o tipo B: entre 1-20% de fragmentos anucleados.
- Regulares o tipo C: 21-50% de fragmentos anucleados.

La tasa de implantación varía de acuerdo al número de embriones transferidos: 12,7% para uno solo, 15,4% para dos, 23% luego de transferir tres.

OVODONACION

Desde el primer éxito de una transferencia de ovocitos de donante mediante una fecundación *in vitro* reportado por Monash en 1983, la ovodonación provee una alternativa al tratamiento de la infertilidad.

Se pueden dividir a las candidatas a la ovodonación

en dos grupos: el primero son aquellas mujeres sin función ovárica, incluyendo a la disgenesia gonadal, con o sin aberración cromosómica, y con falla ovárica precoz, sea natural o inducida (por drogas, cirugía, quimio o radioterapia). En este grupo se agrega un incremento constante de pacientes con menopausia natural. El segundo grupo, con ovarios funcionantes, comprende a las respondedoras pobres los distintos regímenes de estimulación ovárica, incluyendo pacientes con endometrosis severa.

Un tercer grupo puede ser aquellas mujeres con ovarios funcionantes, con alto riesgo de transmitir enfermedades genéticas, incluyendo aquellas con una traslocación cromosómica, una enfermedad autosómica (Por ej: corea de Huntington), o una mutación ligada al X (Distrofia muscular de Duchenne), así como en aquellos casos en que ambos son portadores de una enfermedad autosómica recesiva (Talasemia).

Por otro lado, la selección de la donante es de vital importancia. Los ovocitos se pueden obtener de pacientes tratadas con FIV (con exceso de ovocitos), mujeres que van a otra cirugía ginecológica (esterilización tubaria), o donantes altruistas, conocidas o anónimas.

Todas las donantes deben ser evaluadas físicamente, y con parámetros de laboratorio para buscar la presencia de enfermedades de transmisión sexual (Hepatitis, HIV). También se recomienda un análisis del cariotipo, como un exhaustivo interrogatorio en la búsqueda de anomalías genéticas.

También se debe efectuar una especial atención a los aspectos psicológicos, sociales, éticos y legales de la ovodonación, atención que debe ser efectuada muy cuidadosamente.

Terapia de reemplazo hormonal

En mujeres sin gónadas, el *priming* endometrial con estrógenos es el primer paso para la preparación del mismo para la implantación. Para este propósito se utiliza 17B-estradiol en su forma micronizada o como valerianato de estradiol en su forma sublingual o transdérmica. La administración de progesterna induce un adecuado endometrio secretor en aquél preparado con estrógenos. Se la puede administrar en su forma micronizada por boca o vagina, o en su forma oleosa, intramuscular.

Lutjen et al. reportaron su primer embarazo en una paciente con falla ovárica precoz en 1984 y fueron los pioneros de la administración de valerianato de estradiol y progesterna intramuscular.

En general, parecería que una dosis oral de 2-8 mg/día de 17B-estradiol es suficiente para lograr un endometrio adecuado.

La administración de progesterna micronizada (75-300 mg/día) es más popular que su uso por vía intramuscular (25-150 mg/día). Hay datos que

gieren una mejor tasa de embarazos en aquellas pacientes que utilizaron progesterona por vía vaginal en comparación con las que usaron progesterona oleosa por vía intramuscular.

Un protocolo para pacientes con falla ovárica puede ser el de administrar 2 mg de valerianato de estradiol/día durante 12-22 días, seguidos de un régimen vaginal de 200 mg/día de progesterona por 14 días.

Para pacientes con función ovárica, el protocolo es más complejo, debido a la ciclicidad hormonal propia. Para superar este inconveniente se ha utilizado una sincronización de la LH de la donante y del pico de la receptora. Otra forma de superar el problema es con la criopreservación de embriones donantes, o desensibilizando a la hipófisis utilizando análogos de GnRH, tanto en las donantes cuanto en las receptoras.

Receptividad uterina

Es definida como la habilidad del endometrio para soportar con éxito la transferencia embrionaria, más allá de la habilidad del útero para soportar el embarazo subsiguiente.

El mecanismo de aposición y adhesión de las células trofoblasticas a la superficie uterina es aún incierto.

Los niveles elevados de estradiol ($> 300 \text{ pmol/l}$), asociados con la administración de progesterona, inhibe la formación de pinopodios, que es esencial para la implantación.

El período más corto de estimulación estrogénica que resulta en embarazos es de 5 días y el más largo de 35, previo a la administración de progesterona.

La ventana de implantación en el humano parece ser entre los días 17 y 19 de un ciclo de 28 días.

Transferencia embrionaria

La aspiración de ovocitos se efectúa, en general, 36 horas luego de la administración de HCG (10.000 UI). En donantes que van a cirugía los ovocitos se aspiran vía laparoscópica, y en aquellas que van a FIV por vía vaginal.

Cerca de 36 horas posinseminación, se investiga el desarrollo embrionario mediante el uso de un microscopio invertido, y luego de una clasificación embrionaria, se transfieren 2 a 4 embriones.

El Gamete IntraFallopian Transfer (GIFT), el Zygote IntraFallopian Transfer (ZIFT), y el Tubal Embryo Transfer (TET), son métodos que han sido utilizados con éxito.

En algunos centros se transfieren embriones de donantes criopreservados sin inconvenientes. Estos embriones se cultivan por 24-30 horas y se transfieren luego de un clivaje normal de 2-4 células.

Soporte de la fase lútea

La ausencia de un cuerpo lúteo en una mujer que no cicla, es el modelo ideal para el estudio de la producción placental de estrógenos y progesterona. El clásico *shift luteoplacental* se observa entre las semanas 6-8 de embarazo.

Esto se demostró removiendo el cuerpo lúteo de embarazos precoces. Se producen abortos en aquellos embarazos de 7 o menos semanas de gestación. Esto se debe a que el cuerpo lúteo es la fuente principal de progesterona hasta dicha semana, para luego pasar al mando la placenta. Se dice que la secreción placental de estrógenos es a partir de la semana 7, mientras que la de progesterona es a partir de la semana 9. Para las 10-12 semanas la unidad fetoplacentaria está establecida.

En la práctica, un embarazo puede ser mantenido a bajas dosis hormonales hasta que los niveles plasmáticos maternos de estrógenos y progesterona sean detectados, momento en el cual debe ser discontinuado.

No hay información acerca de la utilidad de los estrógenos en la fase lútea en el establecimiento del embarazo por ovodonación.

Por otro lado, es necesario el conocimiento de hasta qué momento se debe administrar progesterona, ya que puede tener un potencial teratogénico.

Resultados

Se obtiene una tasa de embarazo por embrión fresco transferido del 26,7%, y del 14,7% por cada transferencia de embriones congelados.

Conclusiones:

- 1- La tasa de éxito del GIFT es mayor a la de la FIV convencional con transferencia embrionaria.
- 2- La tasa de embarazos es mayor con ovocitos de donantes "altruistas", que con donantes de ovocitos sobrantes de una FIV.
- 3- También hay mayor éxito cuando se transfieren embriones frescos, más que congelados.
- 4- Mientras más joven la donante, mayor tasa de embarazo.

Por otro lado, las pacientes embarazadas por ovodonación parecieran ser de mayor riesgo obstétrico que las embarazadas espontáneamente. La incidencia de cesárea fue del 91%, y sólo el 9% de las pacientes tienen un parto vaginal.

Pados et al. evaluaron 412 ciclos de ovodonación, de los que hubo 69 embarazos clínicos. La tasa de embarazos por transferencia fue del 20,5% (23% de embriones frescos, y 14,1% de embriones congelados). La mayor tasa de embarazo (30,8%) se observó en pacientes con indicación genética, y la más baja (9%), luego de una quimio o radioterapia. No

se encontró una diferencia estadística en la tasa de implantación entre pacientes con o sin función ovárica.

Se logran embarazos viables en mujeres con o sin función ovárica sometidas a ovodonación.

La pregunta de que si es necesaria la presencia de estrógenos y progesterona para la implantación se mantiene sin resolver. Biopsias de endometrio durante la fase lútea sin suplemento de estradiol, revelan un endometrio secretor adecuado.

Se encontró mayor tasa de embarazo en pacientes con falla ovárica primaria (50%), comparada con aquellas con falla secundaria (18%).

La transferencia de embriones frescos brinda una mayor chance comparada con la de embriones congelados.

La relaxina no se detecta en pacientes sin ovarios que tuvieron un parto vaginal, por lo que su presencia no sería esencial para la dilatación cervical o la relajación de los huesos pélvicos, por lo que el parto vaginal es posible en las pacientes sometidas a ovodonación.

Mientras no se puedan criopreservar los ovocitos, enfermedades como el SIDA no pueden ser preventivas en forma absoluta.

En 1990, el registro de FIV de Estados Unidos reportó 122 nacimientos vivos de 547 ciclos que fueron llevados a cabo en 67 clínicas distintas.

Selección de la paciente: mujeres con FSH por encima de 25 mUI/ml en el día 3 del ciclo, tienen una muy baja chance con FIV, además de tener trastornos para la estimulación ovárica. La edad de la receptora es importante. Hay un descenso significativamente estadístico de éxito en pacientes de más de 40 años. Se reportó una tasa de embarazo del 24,5% por ciclo de ovodonación en pacientes que habían fallado en varios intentos de FIV. Los únicos factores predictivos de una mayor tasa de éxito son una historia de embarazo espontáneo seguida de nacimiento, y una alta tasa de fertilización en los ciclos de FIV previos.

Comparando mujeres con falla ovárica o defecto genético y útero normal, el mayor determinante del éxito es probablemente la calidad ovocitaria.

INFERTILIDAD MASCULINA

Para algunos autores, el 30% de la infertilidad se debe a un factor masculino, siendo el 40% total o parcialmente debido a un factor masculino. El interrogatorio dirigido es de utilidad: fertilidad previa, frecuencia de relaciones, trastorno coital, historia de infección viral o bacteriana que puedan afectar la función testicular o espermatérica, exposición a radiaciones, drogas citotóxicas e historia de injuria testicular. Se debe efectuar un examen físico completo en la búsqueda de caracteres sexuales secundarios, ginecomastia y masa muscular, así como inspección del pene, meato urinario, tamaño y consiste-

tencia testicular, presencia o no de varicocele y edema epididimario. Se deben examinar los orificios herniogénos y efectuar un tacto rectal para excluir trastorno prostático.

Regulación de los testículos

Los testículos poseen dos componentes distintos: los túbulos seminíferos (sitio de la espermatogénesis) y las células de Leydig (fuente de testosterona). La función de estos dos componentes requiere de la presencia de las dos gonadotrofinas (FSH y LH).

El efecto primario de la LH es estimular la síntesis y la secreción de la testosterona a partir de las células de Leydig, un efecto que es sinergizado por la FSH, que actuando sobre las células de Leydig incrementa el número de receptores para LH. Niveles elevados de testosterona inhiben la secreción de LH en forma aguda a través del hipotálamo y crónica a nivel hipofisario.

Las células de Leydig contienen receptores para prolactina. Niveles normales de la misma estimulan la secreción de testosterona, mientras que niveles elevados reducen la misma. No obstante esto, el rol de la prolactina en la función testicular no ha sido bien establecida.

La FSH en conjunción con la testosterona actúa en el túbulos seminífero estimulando la espermatogénesis. Este efecto puede ser mediado por la activación de las células de Sertoli. En otras palabras, las células de Sertoli son controladas por dos hormonas, la FSH y la testosterona. La FSH se une a la célula de Sertoli y estimula la producción de distintas proteínas, de las cuales la proteína ligadora de andrógenos es una de las más importantes. La proteína ligadora de andrógenos es secretada hacia el lumen del túbulos ligando testosterona y dihidrotestosterona, mientras transcurren a través del mismo, concentrando los andrógenos en el epitelio seminífero para favorecer la maduración de los espermatozoides. La espermatogénesis requiere una concentración local elevada de testosterona y dihidrotestosterona, mayor a la presente en la circulación y a la pasible de administrar por vía exógena.

En contraste con los efectos de la testosterona sobre la LH, las hormonas esteroideas a niveles fisiológicos no suprimen la secreción de FSH. Sin embargo la orquiectomía es seguida de un ascenso de FSH. Este fenómeno llevó al descubrimiento de la inhibina, proteína sintetizada por las células de Sertoli y que inhibe específicamente a la FSH.

Las células de Sertoli tienen uniones estrechas, conformando la denominada barrera hematotesticular.

Las espermatogonias sufren división mitótica para formar espermatoцитos primarios que por división meiótica se transforman en espermatoцитos secundarios haploides (23 cromosomas). Los espermatooci-

tos secundarios sufren un proceso de maduración del estadio de espermátide al de espermatozoide. La mayor parte del testículo está compuesto por túbulos seminíferos que, desenrollados miden 70 cm. Lleva, aproximadamente 74 días la producción de espermatozoides, 50 de los cuales están en los túbulos.

Los espermatozoides son almacenados en el epidídimo, en donde sufren un proceso de maduración para poder movilizarse y fertilizar.

El semen está compuesto por un conjunto de secreciones, que comienzan con el líquido prostático y el contenido de la *vasa deferens*, seguido de las secreciones de las vesículas seminales.

CAUSAS DE INFERTILIDAD MASCULINA

1) Defectos en la espermatogénesis

Por trastornos en el eje hipotálamo-hipofiso-gonadal, criptorquidia, varicocele, exposición a altas temperaturas, radiación, drogas, estrés emocional, infecciones (paperas con compromiso testicular), disfunción del epidídimo.

2) Factores ductales

Congénitos (ausencia de vasos deferentes, estenosis de los conductos eyaculadores, anomalías de los conductos de Müller) o adquiridos (infecciosos, traumáticos o iatrogénicos).

3) Factor seminal

Eyaculación retrógrada, debido a incompetencia del cuello vesical, ya sea por trastorno neurológico o poscirugía. El tratamiento incluye drogas simpatico-miméticas o cirugía del cuello vesical. El hallazgo de esperma en orina y la recolección del mismo luego de una eyaculación retrógrada seguida de una inseminación artificial puede ser satisfactoria. Además puede haber anticuerpos o infecciones de las glándulas accesorias.

4) Factor coital

Impotencia, hipospadía, eyaculación precoz, uso de lubricantes espermicidas. La impotencia generalmente es psicógena. Se pueden dar agonistas alfa (simpatico-miméticos), y si no responde al tratamiento psicológico y médico, se puede efectuar electroeyaculación.

5) Factor vascular

El varicocele es una tortuosidad y dilatación anormal de las venas del plexo pampiniforme dentro del

cordón espermático. Aproximadamente el 25% de los varones tienen varicocele, más frecuentemente del lado izquierdo, debido al drenaje directo de la vena espermática en la vena renal. El efecto negativo de esta dilatación venosa se debe al aumento de temperatura testicular.

Una clave para el diagnóstico del varicocele es el hallazgo de anomalías en la cabeza espermática.

La ligadura del varicocele resulta en una tasa de embarazo del 30-50%, no obstante esta respuesta es controvertida. No hay evidencias de que en aquellos con espernograma normal se necesite algún tipo de tratamiento. Las recomendaciones son las de tratar a aquellos con trastornos en la fertilidad y espernograma patológico.

En un estudio en Melbourne, Australia, 283 de 651 pacientes decidieron efectuarse el tratamiento. En aquellos que se operaron, el único impacto sobre el espernograma fue una mejoría de la motilidad del 33,5% al 39,3%. Este mismo resultado fue obtenido en aquellos que no se operaron, y además ambos grupos obtuvieron la misma tasa de embarazo. Por esto, y otros artículos, es probable que sólo pocos pacientes se beneficiarán con el tratamiento.

Algunos varicoceles se diagnostican sólo por ecografía Doppler, y no poseen significancia clínica.

6) Factor hormonal

En algunos pacientes oligoazoospermicos hay insuficiencia gonadotrófica. La FSH está disminuida. El tratamiento se efectúa con HCG durante 3 meses y luego se agrega HMG. No obstante los resultados son pobres.

La hiperprolactinemia puede trastornar la espermatogénesis. Algunos autores recomiendan la bromoergocriptina.

En una falla testicular completa, la FSH y la LH están aumentadas. No sirve efectuar tratamiento hormonal.

El tratamiento hormonal en varones que no poseen trastorno endocrino no produce beneficio alguno sobre la fertilidad.

7) Factor inflamatorio

La *chlamydia* reduce la habilidad del espermatozoide para fertilizar los huevos por reducción de la motilidad. Se requiere tratamiento antibiótico.

La prostatitis crónica lleva a la reducción del número de los espermatozoides, combinada con una disminución de la motilidad y un aumento de la teratospermia.

Las infecciones virales también pueden reducir la función testicular. La más importante es la orquíitis urteca, no siendo necesario un compromiso clínico evidente para producir alteración en los testículos. La profilaxis con inmunoglobulina y corticoides

es recomendable en la fase aguda de la enfermedad.

8) Factor inmunológico

Representa del 3-12% de la infertilidad masculina. Es debida a anticuerpos antiespermáticos, originados a punto de partida de un proceso infeccioso o traumático, pero en general no hay antecedentes. Lo más común es una disminución en la motilidad. Se pueden dar corticoides, pero en períodos cortos.

9) Factores ambientales y farmacológicos

El estrés, el calor, los metales pesados, insecticidas, radiactividad, solventes orgánicos, tabaco, marihuana, heroína, alcohol, etc. en exceso, son causas importantes de infertilidad masculina. En general reversible.

Algunos fármacos como la espironolactona, ketokonazol y la cimetidina afectan la acción androgénica, la cual actúa sobre la espermatogénesis.

Los esteroides anabólicos producen hipoespermatogénesis reversible. Los antihipertensivos, antidepresivos tricíclicos y sedantes pueden causar impotencia y oligospermia, y la furadantina, corticoides y salicilatos disminuyen la espermatogénesis.

Los quimioterápicos producen atrofia testicular y aplasia, recuperándose la espermatogénesis en el 50% de los casos luego de 20-60 meses de suspendida. (Se puede congelar el semen previo al tratamiento).

Espermograma

Luego de un período de abstinencia de 2 a 4 días, se debe tomar la muestra en un frasco estéril de boca ancha, y no en preservativos ya que éstos tienen espermicidas, salvo algunos especiales que no, y en los que se vio incluso mejores resultados en varones oligospermáticos comparados con los obtenidos por masturbación. La muestra debe ser llevada al laboratorio dentro de los 60 minutos, cuidándose de no exponerla a bajas temperaturas.

Un aumento en la frecuencia eyaculadora produce una disminución en el volumen y en la cantidad, pero no tiene mucho impacto sobre la calidad (motilidad y morfología).

Una correcta licuefacción (20-30 minutos), es necesaria para poder efectuar el análisis en forma satisfactoria. Hay ocasiones, que el esperma no logra una correcta licuefacción, y esto, asociado a un test poscoital negativo, puede ser factor de infertilidad. Al menos 2 espermogramas son necesarios para mayor seguridad.

El porcentaje de embarazos disminuye con un espermograma de menos de 20 millones/ml.

Para determinar la motilidad, se coloca una gota de semen sobre un portaejemplar sin cubreobjetos y se ve a 100X. Se efectúa una cuenta aproximada de los espermatozoides móviles y de éstos cuáles presentan motilidad progresiva a través del campo. Al menos el 50% de los espermatozoides deben tener esta última cualidad, (distinguiendo los de motilidad in situ o G I, los traslativos lentos o G II, y los traslativos rápidos o G III). Esto se puede confirmar a mayor aumento (400X). La motilidad debe ser apreciada luego de 1-2 horas de obtenida la muestra.

Para evaluar la morfología se pueden utilizar técnicas de tinción sencillas. Más del 60 o del 70% de la muestra debe ser de morfología normal. Si el laboratorio utiliza un criterio estricto, con el 14% de normales se informa como normal.

El volumen del eyaculado normal varía de 2-6 ml, y debe haber menos de 10% de leucocitos.

Otras anomalías vistas en el semen pueden deberse a: 1) Infecciones, manifestadas por la presencia de leucocitosis, y 2) Aglutinación espermática, que de estar presente en varias oportunidades puede representar una reacción autoinmune o la presencia de una infección.

Evaluación del espermograma patológico

Se deben buscar los siguientes factores:

- 1- Historia de injuria testicular, cirugía o paperas.
- 2- Calor. Un aumento en la temperatura testicular puede afectar la espermatogénesis, y un proceso febril puede alterar tanto la motilidad como la cantidad. El efecto de la misma puede continuar durante 2-3 meses más tarde. Esto refleja los 74 días requeridos para una correcta espermatogénesis. Causas ambientales de aumento de la temperatura, como el uso de calzoncillos de tipo *jockey* en lugar de tipo *boxer*, duchas muy calientes u ocupaciones como colectiveros o camioneros que están horas sentados pueden disminuir el potencial fértil. Incluso una única visita a un sauna puede alterar el esperma durante un mes.
- 3) Exposición a la radiación o a toxinas industriales o ambientales.
- 4) Reacciones alérgicas severas.
- 5) El uso indiscriminado de la marihuana y la cocaína, así como el tabaco, pueden deprimir la motilidad espermática. Algunas drogas como la cimetidina, espironolactona, furadantina, sulfasalazina y agentes quimioterápicos, pueden alterar la calidad espermática.

Incidencia de trastornos masculinos

Fallas testiculares	94 %
Varicocele	37.4 %
Idiopática	25.4 %
Obstrucción	6.1 %
Criptorquidia	6.1 %
En el volumen seminal	4.7 %
Aglutinación	3.1 %
Viscosidad	1.9 %

- 6) Tiempo coital. Una abstinencia de 7 días puede aumentar mínimamente la cantidad, pero disminuir la calidad de los espermatozoides en gran medida. Para la mayoría de las parejas un buen ritmo coital sería cada 36 horas en el periodo periovulatorio.

Evaluación urológica

Si no se detectan problemas en el estudio del varón, a pesar de un espermograma patológico, se debe derivar al paciente al urólogo para determinar una anomalía anatómica, una infección, un trastorno endocrino, un varicocele o una reacción inmunológica.

Anormalidades anatómicas

En casos de hipospadias el esperma puede ser eyaculado fuera de la vagina.

Si los conductos están ausentes por alguna malformación congénita, la fructosa, normalmente sintetizada en las vesículas seminales, estará ausente del eyaculado.

Una biopsia testicular puede diferenciar entre una obstrucción y una lesión primaria.

En el último caso, la presencia de hialinización y fibrosis del túbulos seminífero revela un pobre pronóstico fértil. Se puede ver un daño testicular luego de una orquitis urteca, criptorquidia, o en asociación con el síndrome de Klinefelter.

En general, en esta anomalía genética (47 XXY), se observan testículos pequeños y azoospermia.

Test de penetración espermática

Es el test de Hamster. Está basado en la propiedad que tienen los óvulos de Hamster, removidas las zonas pelúcidas, de ser penetrados por los espermatozoides de otras especies. La zona es removida con enzimas y los huevos denudados cultivados durante 2 a

3 horas con esperma humano previamente lavado y suspendido en un medio fisiológico, en donde se dejan incubando. Esta incubación permite que se lleve a cabo la reacción acrosomal, que prepara el esperma para poder penetrar al ovocito.

La presencia de cabezas espermáticas edemizadas en el citoplasma del huevo es evidencia de penetración y los resultados se miden en porcentaje de huevos penetrados.

Rogers definió como un test anormal cuando hay menos de 10% de huevos penetrados. Sin embargo hay casos de parejas que embarazaron aun con un 0% de huevos penetrados. Este test puede ser de utilidad en aquellos casos de ESCA (esterilidad sin causa aparente) en donde el 16% de las parejas con espermograma normal presentan un test negativo.

TRATAMIENTO DEL FACTOR MASCULINO*Inseminación terapéutica*

La inseminación de todo el eyaculado es una técnica que está asociada con una tasa de embarazo del 20%, similar a la tasa espontánea en oligospermia o astenospermia no tratados.

Se ha logrado una tasa de embarazo del 53% en aquellos pacientes con alteración del espermograma o test poscoitales patológicos, y que fueron tratados con capuchón cervical, asociado a inseminaciones domiciliarias. Otros autores no pudieron demostrar mejoría con este método.

Inseminación intrauterina

Debido a que sólo unos miles de espermatozoides logran llegar al útero, la inseminación intrauterina de millones de espermatozoides mejorados y sin semen, tendría un beneficio importante.

Durante el procesamiento del esperma para una fertilización in vitro, el semen es lavado en dos oportunidades en un medio en el cual los espermatozoides más móviles y de mejor morfología nadaran a través del mismo.

La tasa de embarazos por ciclo con inseminación intrauterina es del 10,3% comparado con el 4,2% observado en aquellas parejas con relaciones sexuales programadas. La inseminación intrauterina luego de una estimulación ovárica parece ser más efectiva en los tres primeros ciclos y mayor en mujeres con falla ovulatoria, que aquellas con endometriosis, factor masculino, factor tubario, ESCA o multifactorial. Por otro lado la inseminación intrauterina no es beneficiosa en mujeres mayores de 40 años. Para lograr una tasa de embarazo aceptable se necesita un

reclutamiento de múltiples folículos utilizando protocolos que combinan gonadotrofinas y HCG a mitad de ciclo.

Luego de la capacitación la recuperación en términos de cantidad de espermatozoides móviles, morfología espermática normal, y la reacción acrosómica presente en los espermatozoides, puede ser un parámetro predictivo de la fertilización en parejas infértilles.

El éxito de la inseminación intrauterina parece ser mayor en las mujeres jóvenes con infertilidad de corta data, con infertilidad secundaria, con ESCA, con un número mayor de espermatozoides móviles, y con dos inseminaciones intrauterinas por ciclo.

En aquellos varones con anticuerpos positivos anti Ig G, la inseminación intrauterina resulta ser mejor que la utilización de prednisolona a bajas dosis en un ciclo espontáneo.

En individuos aneyaculadores la electroeyaculación a través de un transductor rectal ha sido aceptada como un método de extracción del semen con un éxito del 60-90%, variando en los distintos centros. En general los espermogramas exhiben alta cantidad, pero baja motilidad y función espermática.

Indicaciones

Factores masculinos: - Alteración anatómica.
- Espermograma anormal.

Factores femeninos: - Moco cervical patológico.
- Test poscoital anormal con buen moco.

Las ventajas incluyen: un mejor semen, menor tránsito a recorrer, y la colocación en el momento ovulatorio.

Momentos adecuados para la inseminación:

Temperatura basal: Inseminar comenzando 1-2 días previos al ascenso, diariamente.

Citrato de clomifene: Inseminar los días 16 o 17.

Ecografía + HCG (10.000 UI): HCG a los 18 mm de diámetro e inseminación a las 24-36 horas.

Detección urinaria de LH: Inseminar el día posterior al pico.

Se puede utilizar para la inseminación un catéter de tipo Tom Cat, o un instrumento de inseminación Shepard, que puede servir para inseminar en los ostium tubarios.

En Yale se obtuvo una tasa de embarazo del 24% en pacientes con 5 años de infertilidad. Presumiblemente, el tiempo para un embarazo espontáneo luego de este plazo es casi nulo. No hubo problemas de tipo infeccioso, contracciones uterinas, incremento de abortos o de malformaciones fetales. Luego del 5º ciclo de tratamiento, el 92% de las parejas lograron el embarazo, poniendo entonces como límite de intentos esta cifra.

No es sabido si la inseminación intrauterina mejor-

ra las chances en aquellos varones con test de penetración anormal.

Se demostró que hay una mejor chance de embarazo en aquellas inseminaciones con un test poscoital anormal, pero con un test de Hamster normal, que si se asocia a un test de Hamster patológico. Se ha sugerido también que la inseminación intrauterina en aquellas parejas con test poscoital normales, no mejora el pronóstico. Si hay evidencia de que la inseminación intrauterina logra mejores resultados si se asocia con estimulación ovárica.

Inseminación con semen de donante

La infertilidad masculina y la poca disponibilidad de bebés a adoptar, ha incrementado la demanda de inseminación de semen de donante.

Este procedimiento tiene implicancias emocionales, éticas, y legales. El varón puede sentir disminuida su virilidad. Algunas mujeres consultan sin su pareja para efectuarse el procedimiento.

Hay que enfatizar 3 puntos:

- 1) La donación de semen no garantiza el éxito. La tasa de embarazo con semen fresco es del 70%. La fecundabilidad (chance de embarazarse por ciclo), es del 18,9% con semen fresco y sólo del 5% con semen congelado. Toma aproximadamente 12 ciclos con semen congelado para conseguir la misma tasa que con semen fresco en 6 ciclos. Debido al recaudo en la transmisión de SIDA, ya que se necesitan por lo menos 6 meses para garantizar el semen, probablemente no quede alternativa al semen congelado en el futuro.
- 2) ¿Cómo reaccionará la pareja si el recién nacido tiene alguna anomalía congénita? Esto ocurrirá en aproximadamente el 4-5% de todos los embarazos, no importando si es espontáneo o a través de una inseminación.
- 3) Como regla el donante debe ser anónimo para la pareja. Su fertilidad y salud debe ser intacta, no debe haber antecedentes familiares de enfermedades genéticas.

Biopsia testicular

Este estudio está indicado sólo en pacientes azoospermicos con FSH y LH normales y con volumen testicular normal.

En estos casos y cuando la biopsia es normal es indicio de obstrucción y se debe explorar el epidídimo y la vasa deferente.

ADOPCIÓN

En aquellas parejas con infertilidad sin causa aparente, sin importar la ausencia de patología y que

tienen más de 3 años de infertilidad poseen un pronóstico desfavorable y junto con aquéllas que agotaron las opciones de tratamiento, el médico debe considerar la posibilidad de ofrecer la adopción.

Las barreras se dirigen a aquellas mujeres que comienzan la búsqueda del embarazo ya con edad avanzada, una vez conformada y estabilizada su vida. La proporción de mujeres nacidas en 1960 y que llegaron a los 30 años de edad sin embarazarse es el doble comparadas con aquellas que nacieron en 1945.

COMENTARIOS FINALES

La infertilidad es un trastorno frecuente que no deja secuelas físicas, pero sí psíquicas. Su incremento tal vez no sea real desde un punto de vista numérico (estadístico), pero sí es percibido por la sociedad y el ambiente científico.

Las causas de infertilidad son conocidas en su mayoría y varían en su incidencia según los autores, pero esto no altera el curso de la investigación y el pronóstico. El hecho de que estadísticamente los dos miembros de la pareja puedan tener algún trastorno, hace imprescindible la presencia de los mismos en la primera consulta, así como el estudio completo de ambos.

Es un tema actualmente más aceptado por la sociedad, lo que lleva a los pacientes a concurrir a los distintos centros especializados para someterse a estudios y tratamientos.

El hecho que la concepción se ha diferido a edades más avanzadas, ya que en los tiempos modernos la mujer debe afianzar su carrera profesional para luego constituir una familia, hace que paralelamente con el aumento de la edad haya mayor problemas de fertilidad. Esto probablemente se deba a una suma de factores femeninos (ovocitos con menor calidad, mayores ciclos anovulatorios, mayor número de secuelas por patología infecciosa (ETs), por la utilización de métodos anticonceptivos, de enfermedades de tipo endometrosis y/o miomatosis) y masculinos (espermogramas alterados por procesos infecciosos, traumáticos, tóxicos como consumo de marihuana, cocaína, tabaco y alcohol).

Lo cierto es que la infertilidad existe, es frecuente y debido a la importancia del tema se debe evaluar correctamente buscando las causas de infertilidad, informando a los pacientes en forma acertada, brindándoles apoyo emocional y discontinuando el tratamiento en el momento adecuado. Estos puntos son la base para todo médico que incurra en la fertilidad ya que debido a la inestabilidad emocional que estos pacientes pueden adquirir, cabe incurrir en sobreprescripciones y tratamientos inadecuados o inexistentes desde un punto de vista científico.

Es importante el apoyo emocional y psicológico. Probablemente el médico tratante no esté capacita-

do para sobrellevar la situación de las parejas y una terapia de autoayuda puede ser de utilidad. Si la pareja asume que su trastorno no es único y que hay soluciones viables, seguramente tolerarán mejor el diagnóstico y el tratamiento, sin desviar la culpa hacia ellos mismos y/o hacia al médico.

Hoy es tema diario en todos los medios de comunicación. La masa media tiene mayor conocimiento del mismo y de los tratamientos disponibles. Los médicos se han especializado y ha habido grandes avances, sobre todo en el laboratorio biológico (micromanipulación de gametas).

Es fundamental saber cuál es el tiempo que las parejas necesitan para lograr un embarazo espontáneo antes de ser estudiadas. Si bien dentro de los 2 años hay un 93% de chance de embarazo, hay que diferenciar dos grupos. Esta separación está dada por la edad de la mujer (35 años), antecedentes y ansiedad de la pareja.

En una pareja joven (< de 35 años), sin antecedentes, que consulta por no lograr el embarazo dentro de un lapso de 6 meses, lo lógico sería la posibilidad de un embarazo espontáneo dentro del año y eventualmente comenzar a estudiarse luego. Pero si la pareja está ansiosa y esto les produce preocupación, probablemente sea necesario hacer una evaluación básica para descartar patología y darle a la misma la tranquilidad para que puedan esperar el tiempo debido antes de efectuar un estudio más profundo y eventualmente un tratamiento más complejo.

Después de un acto sexual, los espermatozoides depositados en la vagina deben penetrar el moco cervical para alcanzar y atravesar la cavidad endometrial, y finalmente acceder a la ampolla tubaria donde se produciría la fertilización.

En este recorrido ocurre una reducción de 100 mil a 1 millón de veces de la concentración espermática asociada a un aumento de la concentración de las formas móviles y una disminución de espermatozoides con morfología alterada.

La deposición de espermatozoides móviles en alta concentración, libres de plasma seminal en la localización más cercana posible al sitio de fertilización, aparece como una alternativa racional en casos en que la espermomiigración se encuentra alterada por problemas masculinos o femeninos.

El empleo de la estimulación de ovulación no sólo facilita la sincronización, sino que aumenta el número de ovocitos expuestos a la posibilidad de embarazos múltiples, pero también la posibilidad de lograr el éxito.

Una FSH en el día 3 del ciclo de > 25 mUI/ml predice una baja chance de embarazo.

Por otro lado, la respuesta a la estimulación ovárica es inversamente proporcional a la misma.

Algunos autores recomiendan la evaluación de la calidad espermática con un espermograma previo a

cada ciclo de estimulación que se acompañe de fertilización asistida, y en caso de estar disminuida o bien posponerla o congelar semen para otro ciclo.

Con respecto a la calidad espermática, se debe evaluar la morfología con el criterio estricto. Con un 4% o menos de formas normales, las chances de embarazo se minimizan. La morfología en algunos casos puede mejorar sólo con esperar.

También el cigarrillo puede alterar la morfología, y el uso de vitamina C 1 gr/día puede ayudar. Si bien es importante la búsqueda de gérmenes en la evaluación de la pareja, la *Chlamydia* puede resultar negativa en endocérvix, a pesar de ser positiva en endometrio. Está discutida la utilización de la histeroscopía como rutina, pero en la evaluación ecográfica del endometrio se pueden detectar anomalías que pueden ser resueltas por este método.

La endometrosis moderada y/o severa está aceptada como causa de esterilidad, pero la mínima está en discusión. Lo que se notó son mejores resultados si se comienza con la inducción en forma inmediata luego de aplicar el agonista de GnRH, incluso sin esperar la menstruación.

En pacientes con un factor tubario franco, la utilización del GIFT puede ser útil, pero hay mayor riesgo de embarazo ectópico y no mejora las posibilidades de embarazo en comparación con la FIV, por lo que se aconseja este último.

Con una correcta evaluación, la mayoría de las parejas podrán embarazarse con métodos relativamente sencillos. Otras necesitarán alguna técnica de fertilización asistida.

Lo concreto es que ante una pareja que consulta por algún trastorno de fertilidad, el médico debe, en el menor tiempo posible, evaluar todos los factores e informarles los resultados, incluyendo pronóstico, posibilidades terapéuticas y probabilidades reales de cada método. Esto se puede lograr en

un ciclo de evaluación, que se efectúa durante un ciclo menstrual de la mujer.

Comenzando el 2º-3º día del ciclo con una ecografía transvaginal basal para evaluar ovarios y endometrio en particular, y además eventuales alteraciones de la anatomía uterina. En la misma fecha se solicitan los perfiles hormonales del eje hipotálamo-hipofisogonadal como del estatus tiroideo y prolactínico. Esto nos va a dar una idea del perfil hormonal de base de la paciente. A la vez, con un espermograma, se logra la evaluación del varón. A continuación, se efectúa el monitoreo ecográfico de la ovulación, tomando muestra de flujo endocervical para cultivos de gérmenes comunes, *chlamydia*, *mycoplasma* y ureaplasma. Cuando el folículo adquiere un tamaño preovulatorio se realiza el test poscoital en donde se obtiene información tanto del moco cervical, de la capacidad de los espermatozoides de sobrevivir en el mismo, como de la correcta técnica coital.

Por otro lado se optimizan las chances de un embarazo espontáneo durante ese ciclo. Ya en la segunda fase del ciclo, luego de confirmar ecográficamente la ovulación, se piden dosajes plasmáticos de progesterona, aproximadamente el día 21 a 25 del ciclo, que confirman la misma.

En esta segunda fase se puede también repetir el espermograma en caso de que el primero no haya sido satisfactorio y pidiendo la búsqueda de anticuerpos en caso de un test poscoital negativo.

Ya con la menstruación, entonces se cita a la pareja para dar un informe de todo lo realizado, y se explican los pasos a seguir.

Para concluir, una pareja infértil que solicita ayuda profesional debe ser considerada por éste con suma delicadeza, proporcionándole apoyo emocional y dedicación, sumado a una correcta información y a una adecuada solución a su problema, esto último de ser posible.

Planificación familiar

La necesidad de hacer efectivo el respeto humano básico de decidir responsablemente sobre reproducción, ha generado en los últimos años un avance importante en este campo. Si bien se han realizado trabajos sobre el desarrollo de pautas para la implementación de actividades en planificación familiar, no existe aún unidad en los criterios estratégicos e instrumentales.

Es necesario definir algunos conceptos que pueden producir confusión. Estos son: planificación familiar, política de población, aborto inducido y contracepción, anticoncepción o control de la fertilidad.

Planificación familiar. Es el derecho que tienen los padres de decidir los hijos que deseen y cuando lo deseen. Este concepto no es limitativo, sino que contiene, entre otros, el tratamiento de la esterilidad, la investigación de enfermedades de transmisión sexual, el control prenatal, etc.; es decir, todo lo que atañe al proceso de reproducción.

El abordaje de la problemática de la procreación humana y el grado de responsabilidad asignada a los profesionales en la orientación, información y asistencia que debe brindarse, supone tener en cuenta múltiples facetas. La conformación del matrimonio (o de la pareja humana), de la familia, los hijos, no son hechos biodemográficos exclusivamente, sino que están vinculados además con el desarrollo afectivo y con los derechos individuales.

La Organización Panamericana de la Salud define a la planificación familiar como "un proceso tendiente a armonizar la reproducción humana en el nivel familiar de acuerdo con las necesidades de salud y bienestar de la familia".

Como se desprende de la definición, se trata de un concepto sumamente amplio, que tiende a llevar a nivel general y al alcance de todos, los elementos que hagan realidad el ejercicio de una paternidad responsable.

Implica instrucción y educación para que la pareja sepa cuál es el mejor método de tener hijos desde el punto de vista de la salud, qué hacer si el hijo deseado no llega, cómo enfrentar el ejercicio de una sexualidad plena, cómo transmitir esos conocimientos a sus hijos y, finalmente, cómo evitar la aparición de un embarazo no deseado. El concepto de *paternidad responsable* es aceptado universalmente

y sólo se plantean objeciones a ciertos métodos de planificación familiar; es conocido que la Iglesia Católica objeta el empleo de algunos de ellos.

En planificación familiar el médico es el jefe del equipo de salud que debe resolver las consultas enumeradas. El equipo se completa con la intervención de psicólogos, sociólogos, asistentes sociales, etcétera.

Política de población. Es el conjunto coherente de decisiones, adoptadas por el sector público, con el objeto de influir sobre la magnitud probable de la población, su composición por edades, su distribución rural o urbana, etc., de acuerdo con las necesidades de la comunidad, tendientes a acelerar los objetivos de desarrollo integral del país. Se trata de un problema social y político sin relación con el espíritu y el contenido de este programa. No es función del médico enunciar políticas de población; en cambio, sí es de su competencia solucionar satisfactoriamente las consultas sobre esterilidad, infertilidad, educación sexual o anticoncepción.

Aborto inducido (interrupción voluntaria del embarazo). En muchos casos las parejas recurren a este método para limitar el número de hijos o evitar un hijo no deseado. Si las parejas toman esta decisión antes del embarazo, se logra el mismo resultado utilizando un método anticonceptivo. Interrumpir un embarazo significa matar el producto del mismo (embrión o feto); por lo tanto, es un acto reprochable desde el punto de vista ético o moral. Esta acción involucra una muerte irreparable y conlleva una culpa, consciente o no. Su manifestación posterior puede trastornar la salud física y psíquica de la mujer, de su pareja y de los hijos de ésta. Todas las religiones, sin excepción, condenan el aborto; por otra parte, nuestra legislación lo tipifica como un delito. Además, es indudablemente el peor método para regular la natalidad, ya que expone a la mujer al peligro de hemorragias, infecciones severas y esterilidad posterior, y constituye una de las principales causas de mortalidad de las mujeres en edad fértil.

ANTICONCEPCION, CONTRACEPCION O CONTROL DE LA NATALIDAD

Son todos aquellos mecanismos capaces de evitar la aparición de un embarazo no deseado. El proble-

ma de la anticoncepción, si bien adquiere relevancia en nuestra época como consecuencia de los cambios operados en la conducta sexual y el advenimiento de la sociedad industrial y la explosión demográfica, es tan antiguo como la humanidad. Así leemos en el Antiguo Testamento que Onán fue castigado porque desobedeció la orden de fecundar a Tamar al derramar su semen en la Tierra. Lo que Onán hizo fue practicar el coito interrumpido. Los árabes, en sus largas travesías por el desierto, para impedir la preñez de la camella le introducían una piedra romo dentro del útero (remoto antecedente de los dispositivos intrauterinos). Las mujeres de otras épocas llegaron a beber infusiones de diversas plantas (por ejemplo, mandrágora) con el objeto de aumentar su fertilidad o de evitar el embarazo; otras se colocaban en el momento previo al coito una esponja en la vagina atada a un hilo que sujetaban a la pierna y que les servía para retirarla luego de la copulación, extrayendo así el semen de la vagina. Innumerables adinimicullos intracervicales, intrauterinos e intravaginales fueron utilizados hasta llegar a los métodos actuales, que seguramente serán reemplazados por otros mejores como producto de las investigaciones que se realizan en forma permanente.

Anticonceptivo ideal. Las condiciones que debe reunir un contraceptivo para ser ideal, son las siguientes:

- Eficacia.** Impedir en el 100% de los casos la aparición del embarazo no deseado.
- Reversibilidad.** Suspendedo su uso, el embarazo debe producirse sin ningún problema importante atribuible al método utilizado.
- Tolerabilidad.** No debe tener efectos secundarios indeseables.

Aceptabilidad. Su utilización no debe crear conflictos matrimoniales en lo que respecta a creencias religiosas, costumbres, sexualidad, etcétera.

e) Practicabilidad. Debe ser fácil de usar.

La eficacia se mide en las grandes estadísticas mediante el índice de Pearl, que permite relacionar los diferentes métodos.

Para establecer el índice se considera el número de embarazos ocurridos en determinado grupo de mujeres que emplean un mismo método anticonceptivo, y multiplicando este número por 1200 (meses de 100 años-mujer). Por otra parte, se toman en cuenta la cantidad de meses durante los cuales estas mujeres estuvieron expuestas a embarazarse, o sea que mantuvieron relaciones sexuales. Si durante el tiempo de prueba se produjo un embarazo se descontarán 10 meses; si está en curso, 7 meses, y si ocurrió un aborto, 4 meses. Además se restarán los meses que no hubo, por cualquier causa, relaciones sexuales. Es decir que el índice se obtiene así:

$$T = \frac{\text{Nº de embarazos} \times 1200}{\text{Nº de meses de exposición}}$$

donde T es tasa de embarazos por 100 años-mujer de exposición. El índice de Pearl expresa el valor de un modelo anticonceptivo dado; se considera eficaz cuando aquél es menor de 10, de mediana eficiencia cuando oscila entre 10 y 20, y pobre si se halla entre 20 y 30. El índice para los métodos más difundidos es el siguiente:

Productos hormonales: 0 - 1,2
Dispositivos intrauterinos: 0,9 - 3,7
Diafragma vaginal: 8 - 23
Diafragma vaginal con espermicidas: 4 - 10
Profilácticos: 11 - 28
Método del ritmo: 0 - 15
Coito interrumpido: 13 - 38
Tapones vaginales: 11 - 42
Ovulos espermicidas: 10 - 40
Lavados: 20 - 40

Elección del anticonceptivo. Los profesionales de la salud deberían ser capaces de informar a la pareja sobre las ventajas e inconvenientes de cada uno de los métodos aptos para la planificación familiar. Ningún método es totalmente efectivo para prevenir un embarazo, ni completamente aceptado para asegurar la armonía sexual, ni se encuentran exentos de efectos secundarios.

Las diferencias sociales, culturales y económicas hacen difícil uniformar criterios sobre anticoncepción, pero no caben dudas que el profesional debe estar informado de las ventajas y desventajas de los métodos conocidos en la regulación de la fertilidad.

Sin embargo, los médicos no deben decidir por la pareja, aunque son los que pueden dar una información segura. Una mujer católica puede considerar que el único método es el método del ritmo, mientras que otra que tiene relaciones sexuales ocasionales puede considerar que no necesita píldoras diarias. Del mismo modo, para una paciente que tiene antecedentes de enfermedad pelviana inflamatoria no debería sugerirse un dispositivo intrauterino, y a una mujer menopáusica, fumadora e hipertensa no es ideal indicarle anticonceptivos orales. La alergia al cobre es una contraindicación para los DIU con cobre, como la alérgica a los espermicidas lo sería para las cremas anticonceptivas.

Los factores relacionados con la elección del método anticonceptivo se enumeran en la tabla 31-1.

CLASIFICACION DE LOS METODOS ANTICONCEPTIVOS

Pasaremos ahora revista a los distintos procedimientos anticonceptivos y al tratar cada uno de ellos haremos especial referencia a su indicación, mecanismo de acción, contraindicación, efectos secundarios y alteraciones en el ejercicio de la sexualidad que suelen presentar los matrimonios que los adoptan. Los iremos estudiando de acuerdo con la clasificación que se expone en la tabla 31-2.

Tabla 31-1. Elección del método anticonceptivo

- A. Factores inherentes a la pareja
 - Edad
 - Estilo de vida
 - Frecuencia sexual
 - Familia deseada
 - Experiencia anticonceptiva previa
 - Actitud femenina
 - Actitud masculina

- B. Factores de salud
 - Estado de salud
 - Historia menstrual
 - Antecedentes obstétricos
 - Examen físico
 - Examen ginecológico

- C. Factores generales
 - Aceptación
 - Efectividad
 - Inocuidad
 - Reversibilidad
 - Costo
 - Practicidad

Tabla 31-2. Procedimientos anticonceptivos

- A. Métodos sin el empleo de medios
 - 1. Método del ritmo
 - Cálculo según Ogino
 - Cálculo según Knaus
 - 2. Método de la temperatura (sintotérmico)
 - 3. Método de Billings
 - 4. Indicadores sintomáticos menores
 - Determinaciones hormonales
 - Vigilancia ultrasonica del crecimiento del folículo
 - 5. Coito obstructus o eyaculación retrógrada
 - 6. Coito interrumpido
 - 7. Coitus reservatus
 - 8. Lactancia materna prolongada

- B. Métodos con el empleo de medios
 - 1. Determinaciones hormonales
 - 2. Vigilancia ultrasonica del crecimiento del folículo

- C. Métodos mecánicos o físicos
 - 1. Diafragma
 - 2. Condón o preservativo
 - 3. Preservativo femenino
 - 4. Dispositivos intrauterinos

- D. Contracepción hormonal
 - 1. En la mujer
 - Inhibidores de la ovulación u ovulostáticos
 - No ovulostáticos
 - 2. En el hombre
 - Inhibidores de la espermatogénesis

- E. Métodos químicos
 - 1. Cremas, jaleas y espumas
 - 2. Tabletas y óvulos
 - 3. Esponjas

- F. Métodos quirúrgicos
 - 1. En el hombre
 - 2. En la mujer

- G. Combinación de métodos anticonceptivos (mecánicos y químicos)

A. Métodos sin el empleo de medios

Método del ritmo. Cálculos según Ogino y según Knaus

Consiste fundamentalmente en evitar el coito los días presuntamente fértils del ciclo femenino.

Si partimos de la base que el espermatozoide tiene capacidad fecundante por 72 a 96 horas, excepcionalmente pocas horas más, y que el óvulo sólo lo es durante 24 a 36 horas, se considerará como período fecundable el que va desde los 5 días previos a los 2 días posteriores a la fecha de la puesta ovular. El problema fundamental radica en poder determinar esa fecha de ovulación. Es menester que en los 12 meses anteriores a la institución del método, entre el ciclo más corto y el más largo no haya habido una diferencia superior a los 7 días. En la práctica se le restan 18 días al ciclo más corto y 11 días al ciclo más largo. Si, por ejemplo, el período más corto de la mujer en estudio fue de 26 días y el más largo de 31 días, tendremos:

$$26 - 18 = 8$$

$$31 - 11 = 20$$

Por lo tanto, el matrimonio deberá abstenerse de mantener relaciones sexuales entre el octavo y el vigésimo día de su ciclo. El motivo de la baja eficacia de este método radica en que el ciclo puede cambiar en cualquier momento con la edad o bien por la supervivencia excesiva de algunos espermatozoides; y más raramente por las ovulaciones paracíclicas, fenómeno observable en algunas mujeres que tienen más de una ovulación a lo largo de un ciclo (Ogino).

Knaus llegó a la conclusión de que la ovulación, en mujeres sanas, se produce el día 15 anterior a la siguiente menstruación, y sugirió que la fase fértil era el intervalo entre los tres días antes de la ovulación hasta un día luego de la misma. El cálculo de los días fériles con el método de Knaus (con un ejemplo para intervalos de 26 - 30 días) es el siguiente: primer día fértil = ciclo más corto - 17
último día fértil = ciclo más largo - 13

Ejemplo:

$$\text{intervalo de } 26 - 17 = 9 \text{ día del ciclo}$$

$$\text{intervalo de } 30 - 13 = 17 \text{ día del ciclo}$$

Los matrimonios que adoptan este método se ven ante la situación de establecer fechas para una actividad intrínsecamente vital y espontánea como es el coito. Se provoca así la angustiosa disyunción entre el calendario y el "tempo" emocional. Se suele observar una actitud compulsiva hacia el coito en los días permitidos, en el afán de aprovecharlos antes de que lleguen los días prohibidos, pero de esta forma la relación sexual se desnaturaliza. Cabe consignar aquí que algunos matrimonios combinan los métodos de manera que en los días fériles utilizan el que los protege, como por ejemplo el profiláctico.

Método de la temperatura (Sintotérmico)

Consiste en la observación de la curva de la temperatura basal y la relación de los síntomas originados en los cambios del moco cervical (ver Diagnóstico de ovulación) (fig. 31-1).

Método de Billings

En la mujer normal la vagina se mantiene húmeda durante todo el ciclo, no así los pliegues vulvares, que permanecen secos, excepto unos pocos días en el intermenstruo, lapso en el cual la mujer atenta percibe la sensación de mucosidad.

Cualquier mujer una vez instruida, puede apreciar esos cambios, la sequedad vulvar y la presencia de secreción mucosa. El curso de tales modificaciones es el siguiente: una vez terminada la menstruación, durante unos días no se percibe ninguna secreción; son los días secos. Luego esa sequedad desaparece y comienza a humedecerse la vulva, humedad que va en aumento hasta hacerse visible al cabo de dos días aproximadamente, para volverse más fluida, abundante y elástica, semejante a la clara de huevo, en la proximidad de la ovulación; es el "momento cumbre", que puede permanecer así uno o más días para luego retomar a sus características iniciales, es decir, viscosa y de color amarillento. La ovulación sucede por lo general al día siguiente del "momento cumbre", fácilmente recon-

nocible por la mujer. La menstruación aparece unos 14 días después.

Billings aconseja para una información correcta llevar un registro diario de observación (fig. 31-2), muy fácil de hacer, de esta manera se logra una muy proneta capacitación para conocer los días "secos" que preceden y siguen a la mucosidad vulvar. Para ello se prepara una planilla con casillas que corresponden a los días del mes y se emplean dos lápices marcadores de distinto color, por ejemplo rojo y verde. Se marcan en rojo los días menstruales, que varían según la duración del escurrimiento sanguíneo. Al término de la menstruación aparece la sequedad en el área vulvar, que durará varios días, y entonces las casillas se marcarán con el color verde; cuando aparece la secreción mucosa, se deja en blanco la casilla correspondiente, así como la de los días siguientes, en las cuales ésta continúa. El día en que la mucosidad es más apreciable, resbaladiza, es el momento cumbre; luego el moco se vuelve escaso y viscoso, entonces se marcará con una X el día que se considere cumbre, se dejan en blanco los tres siguientes y se marcan con color verde los restantes. A partir del momento en que aparece la menstruación se registrará un nuevo ciclo. Los días marcados en verde son infériles y los dejados en blanco fériles, o sea, los de abstinencia sexual. Cada ciclo tiene sus propias características. Conviene anotar el último coito efectuado antes de los días fériles y el primero realizado en los días que le siguen.

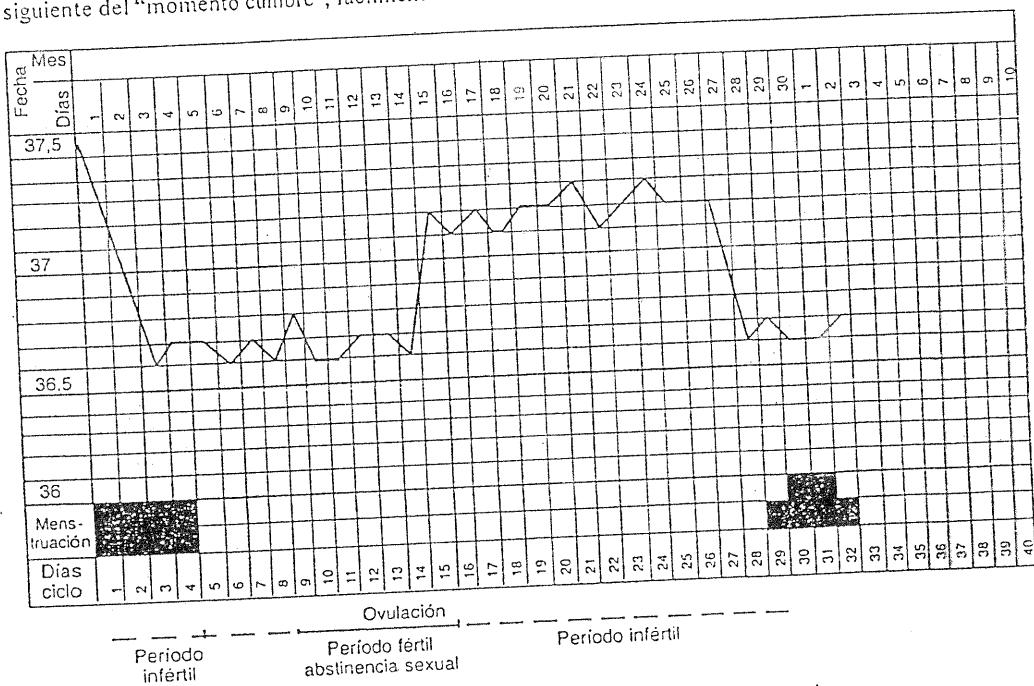


Fig. 31-1. Diagnóstico del día ovulatorio por la temperatura basal.

La mujer ya informada y con práctica suficiente es la persona más indicada para orientar a otros interesados en el método. Si la mujer padece de flujo, éste debe ser tratado antes de aplicar el método.

En nuestro país, Zubizarreta realizó una amplia difusión del método, atendiendo a la formación de recursos humanos y la habilitación de centros de asesoramiento.

Indicadores sintomáticos menores de fertilidad

Existen indicadores sintomáticos que son específicos para algunas mujeres, entre los síntomas podemos mencionar dolor y metrorragia en la mitad del ciclo, mastalgia, aumento transitorio de peso, retención hídrica, náuseas, migraña, etcétera.

Eyaculación retrógrada

Este método se encuentra descripto en un texto oriental (Ming) y consiste en presionar fuertemente un punto situado entre el escroto y el ano cuando la eyaculación está próxima y realizar una fuerte inspiración. Hay referencias de que si se efectúa correctamente, el semen se deposita retrógradamente en la vejiga urinaria. Por ser referencia de la cultura oriental tiene valor histórico.

Coito interrumpido

Es un método muy difundido y practicado por la población general. Consiste en retirar el pene de la vagina antes de iniciarse la eyaculación. El peligro está en que el esperma puede hallarse presente en pequeña cantidad en el líquido de preeyaculación que se encuentra en el extremo del pene en erección. Cualquier movimiento de éste puede hacer que dicho escurrimiento se deposite en la vagina, con la consiguiente posibilidad de embarazo. Pero quizás la desventaja mayor del coito interrumpido son los trastornos emocionales que suele ocasionar cuando se lo utiliza en forma continua y prolongada. Si el coito perfecto implica abandono de sí mismo en pos de la entrega del ser querido, mal puede existir ese abandono si el hombre debe estar controlando en qué momento se acerca la eyaculación para poder retirarse a tiempo y la mujer estar pendiente de que su compañero lo haga oportunamente. Esto es lo que algunos sexólogos denominan "coito dirigido", que lleva a un estado de tensión capaz de desembocar en impotencia en el hombre y frigidez en la mujer. Se comprueba a diario que muchas parejas que lo usan lo abandonan rápidamente cuando tienen acceso a información sobre otros métodos anticonceptivos.

Coitus reservatus

También denominado unión física. Su difusión es muy escasa en los países occidentales. Se trata de

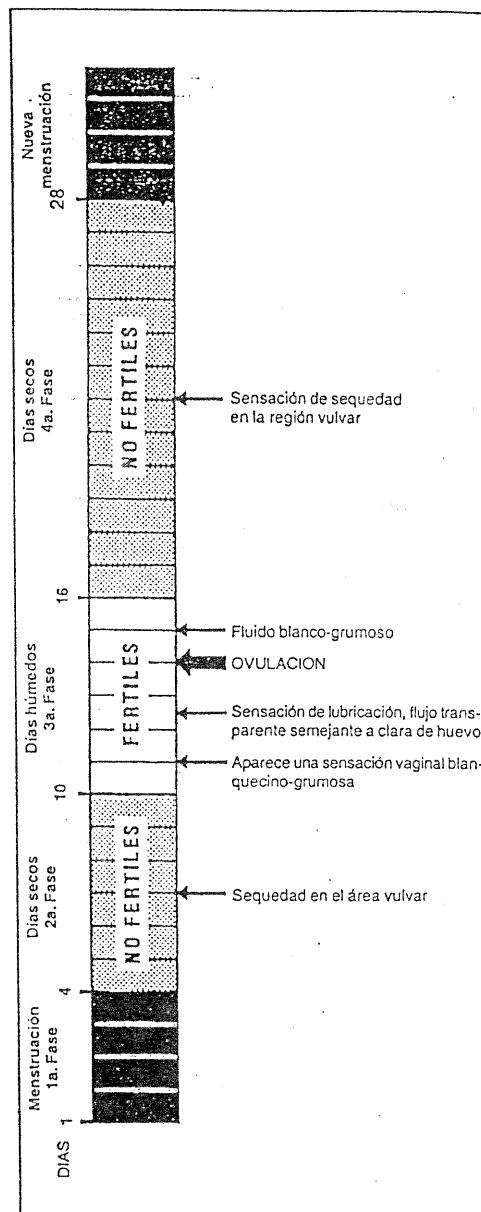


Fig. 31-2. Método de Billings. Planilla para registro diario

una unión sexual sin eyaculación que, como es fácil comprender, produce trastornos urológicos funcionales en los hombres y psicosexuales en la pareja. No existen publicaciones sobre la proporción de fracasos en el coitus reservatus.

Lactancia materna prolongada

Ha sido señalada como el método más antiguo de la anticoncepción femenina. Para que la lactancia sea un método anticonceptivo eficaz, debe existir un estímulo continuo y sostenido sobre el pezón por parte del lactante. La industrialización, el trabajo de la mujer fuera de casa y la mayor libertad sexual y social, han modificado la antigua práctica de la lactancia materna prolongada.

La duración de esta infertilidad luego del parto varía de mujer a mujer pero, como ya se señaló, se relaciona directamente con la calidad de la lactancia materna.

En la lactancia materna única, la ovulación se retrasa hasta el momento del deslote, apareciendo entre 32 y 80 semanas después del parto (media de 48 semanas). Si la lactancia es parcial y/o la alimentación se cumple con biberón, la ovulación reaparece entre la 7a. y la 12a. semana luego del parto.

Tanto en los casos en que existe lactancia materna única como en aquellas en que la lactancia se hace con biberón, las madres deben considerarse infériles durante las tres primeras semanas; luego se buscarán otros métodos naturales.

B. Métodos con el empleo de medios

Determinaciones hormonales

Los métodos bioquímicos permiten determinar las variaciones de los esteroídes sexuales en sangre, orina y saliva. La autodetección en la orina del incremento del nivel de LH por medio de tiras reactivas permite anticipar la ovulación con una metodología simple. (Evaplan NR). En la mitad del ciclo menstrual el aumento de LH (hormona luteinizante) desencadena la liberación del óvulo, lo cual ocurre aproximadamente 40 horas luego de este aumento de LH.

Vigilancia ultrasónica del crecimiento del folículo

La ultrasonografía permite reconocer a los folículos en inmaduración y detectar con cierto margen de seguridad el momento de la ovulación. El reconocimiento del cuerpo lúteo y/o la existencia de líquido en el fondo del saco indicará que ya se ha producido la ovulación.

C. Métodos mecánicos o físicos

Diafragma

Es un dispositivo ideado para impedir que el esperma alcance el cérvix y por él llegue al tracto genital superior. Si además se le agrega una sustancia química capaz de inmovilizar al esperma en la vagina,

obtendremos de la combinación un método contraceptivo sumamente eficaz. Los diafragmas tienen la forma de una hemiesfera, son de látex o de goma sintética, y el borde está constituido por un anillo metálico elástico que es el que finalmente abraza el cuello uterino. El diafragma se coloca con la cúpula hacia arriba o hacia abajo y cruzando diagonalmente la vagina se procurará ubicar el diámetro del anillo entre la parte posterior de la síntesis pubiana y la cara anterior del sacro. De esta forma la cavidad vaginal queda dividida en dos compartimientos, ocupando el cuello uterino la parte posterosuperior (fig. 31-3).

Lo ideal es que la paciente aprenda, explorando con su dedo, a verificar que el borde superior haya quedado trabado detrás de la síntesis y que el cuello esté cubierto por la goma del diafragma. Este se mantiene en su posición por la tensión del aro metálico y por el tono muscular de la vagina. El diafragma de tamaño correcto es el que se adapta mejor al espacio síntesis-sacro y no se desplaza con los esfuerzos de la paciente. Es condición anatómica fundamental para su uso que no existan desgarros perineales o un prolapse de cierto grado que impida al anillo permanecer en su lugar. Se hacen en tamaños que oscilan entre los 45 y los 100 mm y generalmente de 2 a 5 mm de espesor. La medida correspondiente debe ser bien tomada pues si el diafragma resulta pequeño cabe la posibilidad de que se desplace durante el coito y que el pene pase entre el borde del anillo y la pared vaginal, mientras que si es grande no se ajustará detrás del pubis y al bascular no cumplirá su función.

Rutina clínica en la indicación del diafragma. Se parte de la base de que ya se ha instruido al matrimonio sobre todos los métodos contraceptivos de que se dispone y que la pareja ha decidido utilizar el que estamos describiendo; que la historia clínica y el examen ginecológico se efectuaron en oportunidad de la primera entrevista, y que no existe ninguna alteración que desaconseje su empleo. Se procede entonces a tomar las medidas con aros de diferente tamaño hasta encontrar el diámetro apropiado. Se debe seleccionar el diafragma más grande que se adapta con comodidad. Se explicará a la paciente, en la forma más sencilla posible, las maniobras necesarias para su colocación y posterior retiro. Es menester escucharla atentamente para solucionar las dificultades individuales que puedan presentarse. Se le informa que la crema o jalea espermicida debe colocarse en ambas caras del diafragma y que es preciso constatar la buena colocación de éste. A algunas mujeres les resulta mejor colocárselo estando acostadas en decúbito dorsal, con las piernas entreabiertas; otras lo logran más fácilmente en la posición de pie, con una pierna apoyada sobre un taburete, y por fin otras lo hacen en cuclillas, entreabriendo con una mano los labios vulvares, mientras que con la otra pliegan el diafragma dándole forma elíptica e introduciéndolo en la vagina, luego con el dedo medio lo ubican

en su posición trabándolo en el retropubis y controlando si el cuello está cubierto por el látex. Para retirarlo se introduce el dedo medio y se busca el borde superior del anillo en el retropubis; se engancha el borde y descendiendo un poco se lo extrae.

Algunos autores aconsejan el uso de un introductor. Éste es un instrumento de material plástico de forma curva y con muescas a diferentes alturas que permiten enganchar el diafragma según su diámetro y estirarlo antes de que sea introducido. En el otro extremo del aplicador hay un gancho romo para extraer el dispositivo. Se explicará que el diafragma no debe permanecer en la vagina más de 24 horas continuadas y que es conveniente no retirarlo antes de las 6 horas posteriores al coito.

La ventaja que ofrece el diafragma es la de no provocar efectos secundarios indeseables y que la mujer dispone voluntariamente su empleo, de manera que no lo vivencia como un objeto que permanece permanentemente en el interior de su cuerpo. Las desventajas son de orden psicológico, ya que algunas mujeres parangonan las maniobras que se requieren para su colocación con la masturbación y lo rechazan. Evidentemente estas dificultades se obvian si la pareja manejó con madurez la decisión de adoptar el método.

Preservativo o condón

Es una funda o vaina de látex que se ajusta sobre el pene. Este método es muy antiguo. Al principio se los fabricaba con elementos como el buche del pavo, el intestino de cordero, etc.; y después se los hizo de látex. Su industrialización generalizó su uso como contraceptivo y como protector frente al contagio de distintas enfermedades venéreas. Los hay de látex gruesos, lavables, que pueden ser utilizados varias veces y otros, más finos, para usar una sola vez. Algunos poseen una tetilla o receptáculo terminal para recibir el producto de la eyaculación con una jalea especial. La industria moderna ha creado un verdadero "mercado de lujo" de los preservativos, pues los ha vuelto a fabricar de piel de animales con el objeto de mejorar la transmisión del calor, que es defectuosa en los de látex; como las membranas animales se resecan, se los expende dentro de una cápsula que contiene glicerina. Los preservativos de látex se comercializan en grandes cantidades por su bajo costo. Se fabrican modelos secos o lubricados con siliconas o bien con sustancias espermicidas como el nonoxinol o cloruro de benzalconio.

Causas de falla del método. La deficiente colocación, las roturas y el hecho de que pueda quedar suelto en la vagina una vez terminado el coito son los motivos principales de falla.

A veces es rechazado porque perturba la sensibilidad. En otras oportunidades el preservativo se utiliza mal por el siguiente motivo: como al hombre le

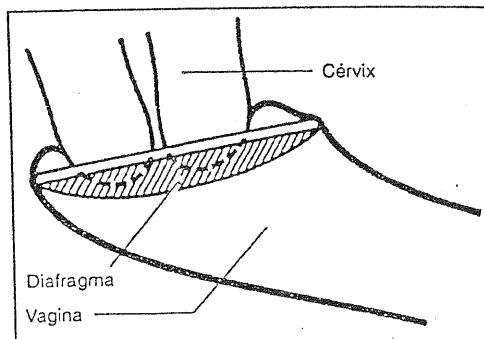


Fig. 31-3. Colocación del diafragma.

resulta difícil suspender el juego amoroso para proceder a su colocación introduce el pene en la vagina sin profiláctico, posponiendo aquella hasta el último momento; en estos casos la pérdida insensible del líquido de preeyaculación, a que hicimos referencia al comentar el coito interrumpido, se constituye en una de las razones de la falla del método. El preservativo raramente ocasiona procesos inflamatorios en los genitales externos, por eso alguna mujer que se queja de ardor o de irritación vulvar puede estar expresando un rechazo al método (orgasmo incompleto), digno de tenerse en cuenta. La gran ventaja del preservativo y del diafragma es que los conyuges sienten que no están influyendo sobre la fertilidad futura y no existe la angustia por el temor a las malformaciones como con los dispositivos intrauterinos o los productos hormonales.

El aumento de la infección por HIV (SIDA) ha provocado el incremento del empleo del preservativo. Para máximo control deben observarse premisas básicas, a saber:

- 1) Utilizar un condón en toda relación sexual.
- 2) Colocarlo antes de comenzar el coito y con el pene erecto.
- 3) Dejar un espacio en el extremo del condón para contener el semen.
- 4) Desenrollarlo hasta la base del pene.
- 5) Si se rompe el condón durante el coito, retirar el pene y colocar otro.
- 6) Luego de eyacular, retirar el pene erecto y sostener el borde del condón para que no se salga.
- 7) Utilizar un condón nuevo (desechar el usado) cada vez que se tengan relaciones sexuales.
- 8) Si es necesario emplear un lubricante, utilizar jaleas espermicidas.

Preservativo femenino

Se trata de una vaina flexible de poliuretano auto-lubricado que se ajusta a las paredes de la vagina.

Posee dos anillos flexibles: uno interno, usado para

su inserción y retención a modo de diafragma, que mantiene al preservativo femenino en posición adecuada, y otro anillo externo que se ubica sobre los labios y que permanece fuera de la vagina protegiendo los genitales externos durante el coito. Por tratarse de un preservativo femenino permite la posibilidad de que la misma mujer lo cuide, aunque requiere un adiestramiento para su colocación. Dado el poco tiempo desde su presentación en el mercado no se pueden valorar con precisión sus ventajas y desventajas.

Dispositivos intrauterinos (DIU)

Representan la versión modernizada de antiguas prácticas intrauterinas contraceptivas. El antecedente más remoto, como ya lo mencionamos, se encuentra en las piedras que los beduinos introducían en el útero de las camelias cuando debían emprender largas travesías por el desierto. Ya en el siglo pasado, eran numerosos los dispositivos que se colocaban, de forma y materiales variables (plata, oro, marfil, platino, etc.), pero el hecho de que su indicación y colocación escapara de manos inédicas para caer en los individuos sin idoneidad fue causa de serias complicaciones (infección pélvica, perforación uterina, etc.) que determinaron su prohibición y abandono. Alrededor de 1930, Grafenberg dio a conocer su casuística, que reflejaba la escasa cantidad de embarazos en un respetable número de años-mujer mediante el uso de un anillo metálico de su invención. Sin embargo, transcurrieron 20 años antes que los dispositivos intrauterinos (DIU) fuesen universalmente aceptados, y sólo en la década del 50 aparecieron en forma simultánea trabajos de Ota en Japón, de Openheimer en Israel y de Margulies y Lippes en Estados Unidos, demostrando la bondad del procedimiento. Desde entonces hasta nuestros días la variación está dada por la aparición en el mercado de nuevos materiales y modelos encaminados a disminuir los efectos secundarios indeseables (fig. 31-4). En la actualidad, los dispositivos metálicos han sido

relegados por los de material plástico inerte y los bioactivos (tabla 31-3).

El lazo de Lippes (segunda generación) tenía la ventaja de que estando estirado, podía ser introducido en el útero sin dilatación del cuello uterino y permanecer en el mismo durante más tiempo, mientras que el asa de plata de Grafenberg debía ser removida al cabo de 6-12 meses.

Se denominan DIU de tercera generación a aquellos recubiertos en parte por un alambre de cobre o plata extremadamente delgado. Estos metales actúan inhibiendo la motilidad espermática. Los DIU con cobre deben ser retirados o reemplazados a los 3 años, porque después de ese tiempo se pierde la acción del cobre y se tornan quebradizos.

Finalmente se llaman DIU de cuarta generación aquellos en los que se incorporan gestágenos en su estructura.

Disusión. Se estima que más de 180 millones de mujeres en el mundo tienen colocado un DIU; casi un 50% de estos corresponden a China. Actualmente están en uso más de 30 tipos diferentes de DIU.

Los *DIU inertes* actúan por su masa y por su conformación como cuerpo extraño dentro de la cavidad uterina. Existen unos de forma lineal y otros planos; de estos últimos el Dalkon Shield produjo complicaciones sépticas (incluso muertes), por lo cual fue retirado del mercado.

Los *DIU bioactivos* llevan incorporadas sustancias que interfieren en la fertilidad por distintos mecanismos.

Los *DIU de cobre* presentan un hilo de metal enrollado en su rama vertical u horizontal, con una superficie que varía entre 200 a 380 mm de cobre; esta modificación redujo la tasa de embarazos en comparación con los DIU inertes. Los modelos de DIU con cobre más utilizados son: TCu 200, Cu 7, Gravigard, Multiload, Cu 250 y Cu 375, con una vida media que varía entre 3 y 5 años. Existen otros modelos de DIU como TCu 380 A, TCu 380 AG, Nova T; los dos últimos llevan incorporados una aleación de cobre y plata que prolonga la vida útil del DIU. Las ventajas de estos dispositivos sobre los inertes son: mejor tolerancia, menor incidencia de expulsión y mayor efecto anticonceptivo.

Los *DIU con progestágenos* tienen incorporados al tallo hormonas en forma de microgránulos que se liberan en la cavidad uterina. El primero fue el Progestasert, en forma de T, que contiene 38 mg de progesterona y la libera a razón de 65 µg/día; la duración útil es de dos años. El LNG Nova T tiene incorporado levonorgestrel, un progestágeno más potente, con 30-45 µg/día de liberación y 5 años de vida útil. Si bien los DIU medicados o bioactivos tienen ventaja porque producen una pérdida menor de sangre menstrual y muestran una tasa de expulsión disminuida, provocan metrorragias o goteo y una alta incidencia de amenorrea, por lo cual su uso no ha sido masivo.

Tabla 31-3. Clasificación de los dispositivos intrauterinos (DIU)

A. INERTES
• LIPPES C y D
• SAFE-T-COIL
B. BIOACTIVOS
• Con cobre
• T-CU 200
• T-CU 380
• T-CU GRAVIGARD
• NOVA-T
• MULTILOAD
• Con progestágeno
• PROGESTASERT
• LING-NOVAT

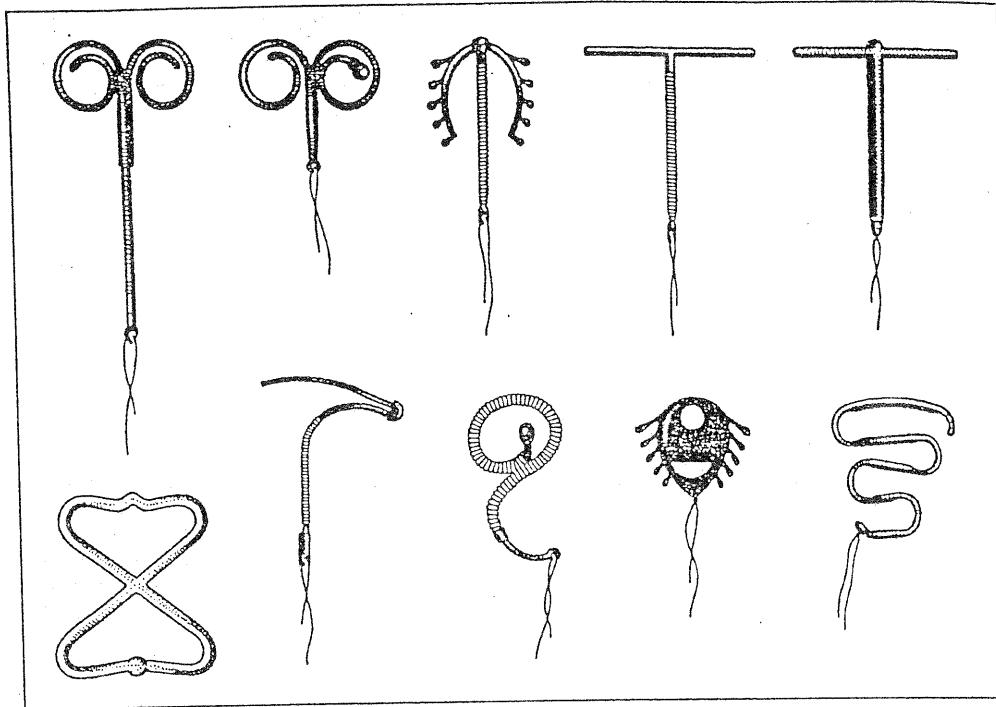


Fig. 31-4. Modelos de dispositivos intrauterinos.

La difusión del DIU en EE.UU. es un tanto confusa. Para comprender por qué los DIU han sido retirados del mercado es necesario también conocer aspectos de responsabilidad médica. Como resultado de la desafortunada experiencia con el escudo de Dalkon se iniciaron litigios contra los fabricantes, no sólo de éste sino de otros dispositivos (asa de Lippes, TCu, Cu 7), por lo cual su empleo en EE.UU. es motivo de controversia.

Mecanismo de acción. A partir del uso del DIU primitivo, que ya no se utiliza, se imputó la anticoncepción a una endometritis crónica debido al ascenso de bacterias de la vagina a la cavidad uterina. Se ha demostrado que los DIU de material plástico no provocan endometritis crónica y que son escasos los gérmenes que ascienden a la cavidad uterina.

Su efecto contraceptivo fue atribuido a un aumento del peristaltismo tubario, que disminuiría el tiempo de exposición del óvulo al espermatozoide o bien, en el caso de producirse la fecundación, el huevo llegaría tan rápido a la cavidad uterina que no la encontraría en condiciones de anidación. Sin embargo, investigaciones posteriores dieron por tierra con esta teoría. Actualmente se considera que la alteración histológica y química del endometrio por la presencia del cuerpo extraño sería la causa de su efecto anti-

conceptivo. Aquí se produce un problema ético, moral y religioso ya que, si la fecundación se produce y se impide la posterior anidación, este método sería abortivo.

El endometrio de una mujer portadora de un DIU muestra una inflamación crónica inespecífica, caracterizada por exudados que infiltran la mucosa de linfocitos y células plasmáticas, con extensa proliferación de capilares (endometritis aséptica). Según algunos autores, la prolongación de esta endometritis puede llevar a la atrofia o a la formación de simequias.

Los DIU con cobre provocan al mismo tiempo una disociación constante de iones de cobre que actúan alterando la migración espermatática por inhibición del metabolismo de los espermatozoides.

En conclusión, podemos decir que los DIU inertes cumplen una función antiinflamatoria, mientras que los bioactivos actúan como preconceptivos. Los DIU con gestágenos poseen una acción local sobre el endometrio, manteniéndolo en un estado desfavorable para la implantación, e inducen modificaciones en el moco cervical haciéndolo difícil de penetrar. Hillier y Kasonde (1975) demostraron el aumento de prostaglandinas endometrales, lo cual explicaría un aumento de la actividad contráctil del útero que podría interesar tanto en la fertilización como en la anidación.

Rutina clínica para la colocación del DIU. La colocación de un DIU es un acto o práctica médica que debe estar a cargo de un especialista. Se lo debe colocar en los últimos días de una menstruación normal, pues en estas condiciones se asegura que la mujer no está embarazada, el sangrado que determina su inserción pasa inadvertido al mezclarse con la menstruación, y el cuello se encuentra dilatado facilitando su inserción.

Previamente se habrá efectuado una historia clínica minuciosa, que comprenderá un cuidadoso examen ginecológico para determinar la posición del útero y excluir la presencia de miomas, infección, embarazo o cáncer del cuello o el cuerpo. El examen se completa con un estudio de citología ginecológica (Papanicolaou) y colposcopia. Se aconseja contar con el formulario de consentimiento informado, firmado por la paciente.

Técnica para la colocación del DIU. El dispositivo en muchos modelos ya viene preparado con el correspondiente aplicador en un envase estéril. Se elige el tamaño de acuerdo con la paridad y la histerometría.

Ubicada la paciente en posición ginecológica, se coloca el espéculo y una vez visualizado el cuello se procede a su desinfección minuciosa. Se toma el cuello por su labio anterior con una pinza erina de dos dientes y se lo tracciona hacia fuera para alinear el cuello y el cuerpo. Es necesario realizar la histerometría para determinar la orientación y el tamaño del canal endocervical y el orificio interno, y si se tropieza con cualquier obstáculo no debe insertarse el DIU. Tomando el aplicador sin tocar el dispositivo, se tira del émbolo hacia atrás, con lo cual el dispositivo se pliega y se introduce dentro de la camisa. Aunque la técnica de inserción depende del modelo elegido para que recobre su forma original, luego de esta maniobra se lo debe colocar inmediatamente. El tope graduable se establece según la longitud del cuello; lue-

go se introduce el aplicador por el conducto cervical hasta alcanzar la cavidad del útero y a continuación se retira la camisa manteniendo el émbolo firme para que el DIU salga del aplicador y retome su forma dentro del útero (fig. 31-5), sin ocasionar inconvenientes (fig. 31-6).

En los modelos como el SAF-T-COIL es muy importante que ya dentro del útero los ejes mayores del dispositivo coincidan con sus homólogos uterinos: de lo contrario no podrá retomar su forma original. Para lograr este cometido hay que tomar la precaución de que, una vez introducido el DIU en el aplicador, este último no sea girado para insertarlo. Se inserta el DIU hasta el fondo y se cortan los hilos dejando 3 o 4 cm en preventión de un leve ascenso posterior. Es aconsejable administrar antibióticos durante los cuatro días posteriores a la inserción.

Una vez colocado el DIU debe controlarse a la mujer durante uno o dos meses y luego cada 6 meses, efectuando un examen citológico (Papanicolaou) y una colposcopia por lo menos una vez al año. Este control posterior, para saber si el DIU permanece en su sitio, resulta mucho más sencillo cuando el dispositivo posee hilos transcervicales, pues bastará con encontrarlos en la vagina para saber que el dispositivo está presente.

Pueden presentarse dolores hipogástricos y lipotimia por reflejo vaginal luego de la inserción, que se alivian con antiespasmodicos. Excepcionalmente se han observado accidentes severos del tipo del colapso.

Indicaciones y contraindicaciones. La mujer que ha tenido hijos, sin antecedentes de enfermedad pelviana inflamatoria ni hipermenorrea, que tiene un sólo compañero sexual, que se somete a controles periódicos y que haya sido informada de las ventajas y desventajas del DIU, es la usuaria ideal para este método.

Las contraindicaciones se enumeran en la tabla 31-4. Ventajas del DIU. Son su seguridad anticonceptiva

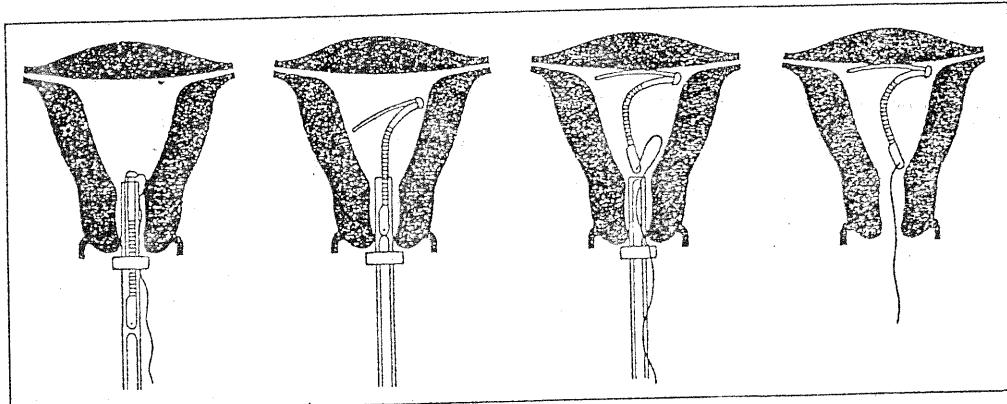


Fig. 31-5. Colocación de un dispositivo intrauterino

Tabla 31-4. Contraindicaciones de los dispositivos intrauterinos

A. Contraindicaciones absolutas

- Embarazo (conocido o presumido)
- Cáncer ginecológico
- Metrorragia
- Anomalías uterinas congénitas
- Enfermedad pelviana inflamatoria (aguda, subaguda o crónica).

B. Contraindicaciones relativas

- Flujo vaginal patológico
- Antecedentes de embarazo ectópico y/o de enfermedad pelviana inflamatoria
- Nulígestas
- Histerometría inferior a 6 cm
- Fibromiomas uterina
- Trastornos de la coagulación
- Enfermedad valvular cardíaca
- Anemia
- Polihiperdismenorrea
- Alergia al cobre (Enfermedad de Wilson)
- Estenosis cervical o insuficiencia istmicocervical

y su comodidad; junto con los anticonceptivos hormonales son los más eficaces. Los DIU pueden permanecer entre 2, 5 y 10 años, dependiendo del método elegido.

Desventajas. Pueden producir menstruaciones dolorosas y abundantes, goteos o pérdidas intermenstruales y flujo.

Aumentan la posibilidad de enfermedad pelviana inflamatoria, sobre todo en adolescentes y nulíparas, en mayor grado si mantienen relaciones sexuales con cambios permanentes de compañero sexual.

Eficacia y confiabilidad. En la estadística de Tietze, sobre un total de 477.157 ciclos en 27.575 mujeres, el promedio de fracasos fue de 3,4 sobre 100 años de aplicación. La confiabilidad de los distintos tipos de DIU en uso es variable y el porcentaje de fracasos disminuye con el tiempo.

Son algo más eficaces que el diafragma o el preservativo, pero menos que los productos hormonales (sobre todo los de acción anovulatoria). Sin embargo, su ventaja radica en el hecho de no demandar más cuidado que el control periódico, de obviar la preocupación de posibles olvidos y sus consecuencias, como ocurre con los anovulatorios, y de no interferir con el libre juego amoroso, como sucede con la colocación del preservativo y a veces del diafragma (ya que este último puede ser aplicado poco antes del coito).

Eventos. En la evaluación clínica de los DIU se considera una serie de inconvenientes que pueden suscitarse durante su uso, que han sido denominados eventos y que en circunstancias obligan a la interrupción del uso. Los "eventos" durante el uso del DIU son:

a) *Embarazo ortotópico* (tasa de embarazo: 0,5-5

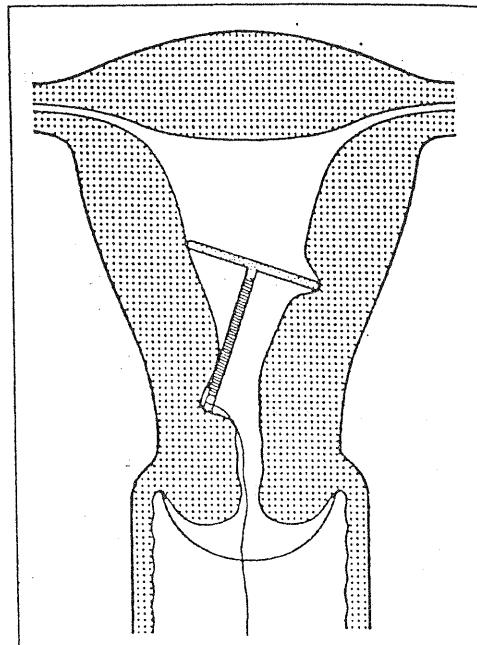


Fig. 31-6. El dispositivo mal colocado se incrusta en el endometrio

por 10 usuarias por año.)

La incidencia es distinta según el tipo de DIU utilizado; la tasa de fracaso es inversamente proporcional al tamaño del DIU, siendo más frecuente en los primeros dos o tres años de uso.

b) *Embarazo ectópico*. La posibilidad de embarazo ectópico se ve aumentada en las usuarias del DIU, la frecuencia es del 3% (uno de cada 30 embarazos) en las usuarias y del 0,8% (uno de cada 125 embarazos) en las mujeres no usuarias de DIU.

Los factores que favorecen a esta posibilidad son: enfermedad pelviana inflamatoria, endometrosis, cirugía tubaria previa, antecedente de embarazo ectópico.

c) *Expulsión del DIU*. La frecuencia de expulsión es mayor en los primeros meses de su utilización para mantenerse con pocas modificaciones en los años siguientes. La expulsión del DIU puede no ser advertida en algunas circunstancias; en otras oportunidades puede quedar insertado en el canal cervical o en la vagina, con el riesgo obvio de embarazo. Las mujeres nulíparas tienen porcentajes de expulsión más altos que las multíparas.

d) *Dolor y metrorragia*. El dolor se presenta como algomenorrea, con características clínicas variadas (espasmos, calambres localizados en hipogastrio) y con propagación a la región lumbosacra. La extrac-

ción por dolor es más frecuente en el segundo o tercer año del uso. La hemorragia, el más frecuente de los efectos secundarios, puede presentarse como hipermenorrea, goteo intracíclico o metrorragia y ocurre más frecuentemente durante el primer año.

e) *Flujo vaginal*. El flujo vaginal rebelde a toda terapéutica lleva a interrumpir el uso del DIU.

f) *Deseos de embarazo o temores*. Son otras circunstancias por los cuales se los deja de usar. La tasa de continuidad oscila entre el 50 y el 85% después del primer año y aumenta levemente en los años siguientes.

Fisiopatología de los eventos. Puede señalarse lo siguiente:

a) *Embarazo*. No se ha encontrado una relación evidente entre el embarazo con DIU y la edad, paridad o características clínicas.

b) *Expulsión*. La expulsión espontánea es un serio inconveniente que puede presentarse con el DIU. La mayoría de esas expulsiones acontecen durante el mes que sigue a su inserción y la posibilidad disminuye en los meses posteriores. Generalmente sucede durante el período menstrual. Los modelos más modernos como el SAFE-T-COIL y la T tienen brazos laterales más largos que se trapan dentro de la cavidad y dificultan su expulsión. Las cifras actuales revelan del 1 al 3% de expulsiones. Éstas son más frecuentes entre mujeres jóvenes, con pocos hijos, que en las mayores con más descendencia, lo cual parece ser más importante que la paridad. La reinserción en mujeres que lo han expulsado es poco segura, pues en el 50% de los casos el DIU vuelve a ser expulsado. La expulsión precoz del DIU parece tener relación con la técnica de inserción.

c) *Hemorragias*. Es el más frecuente de los efectos secundarios. Inmediatamente después de la inserción aparece una hemorragia, casi siempre pequeña, discontinua, que desaparece generalmente al cabo del primer mes. Las dos o tres primeras menstruaciones son más abundantes o más duraderas, pero después se normalizan espontáneamente. Sin embargo, a veces la hipermenorrea persiste a lo largo de los ciclos siguientes y se agregan hemorragias intermenstruales de grado variable.

Los DIU inertes, como los de cobre, aumentan el volumen de la pérdida menstrual, aunque éstos últimos producen menor sangrado. Los DIU que liberan progesterona (progéstágenos) disminuyen el volumen de sangre menstrual hasta un 40%; sin embargo, los goteos ("spotting") son más frecuentes y aumentan también la frecuencia de oligomenorrea. La explicación de por qué los DIU producen mayor volumen menstrual podría ser:

1) el trauma mecánico local provocado por el DIU, así como la interferencia en los mecanismos normales de la coagulación en el endometrio,

2) aumento de la concentración de activadores plasminógenos en la cavidad endometrial.

3) aumento de prostaglandinas con efecto luteolítico;

d) el dolor podría estar relacionado con la irritación mecánica de terminaciones nerviosas y con el aumento de la producción de prostaglandinas.

e) El flujo se explicaría por el efecto irritativo del hilo cervicovaginal y por el ascenso de gérmenes.

Complicaciones. La incidencia de complicaciones es poco frecuente. Cuando esto ocurre debe interrumpirse el uso. La importancia de las mismas depende del diagnóstico temprano y un correcto tratamiento. Las complicaciones más comunes son:

Perforación uterina (40/100.000 usuarias/año): ocurre generalmente en el acto de la colocación en úteros en posiciones viciosas que no han sido diagnosticadas previamente. La habilidad del médico hace que la incidencia de ésta disminuya considerablemente. También puede perforarse la pared uterina cuando, con diferentes instrumentos, se intenta retirar el dispositivo de un modelo sin hilos vaginales.

La mayoría de las perforaciones son asintomáticas, excepto las que se acompañan de infección secundaria (peritonitis) o determinan algún grado de obstrucción intestinal, como se ha observado con los modelos cerrados (aros-moños).

La inserción inmediata en el posparto y en el posabuso aumenta la frecuencia de perforación debido a las características del útero.

La perforación a nivel del cuello se produce por movimientos propios del DIU, mientras que la del fondo es debida a una mala técnica en el momento de la colocación. El dolor intenso durante la inserción, la desaparición de los hilos al poco tiempo y a veces la metrorragia que sucede a esta maniobra pueden hacer presumir una perforación uterina. Ésta puede ser parcial (permanece en el miometrio) o completa (cuando abarca todas las capas).

Enfermedad pelviana inflamatoria. Predomina en mujeres jóvenes, con antecedentes de abortos provocados y aquéllas que tienen conductas sexuales promiscuas. El ascenso de gérmenes en la cavidad uterina durante la inserción a través de los hilos y el aumento de la pérdida sanguínea menstrual son algunos de los factores que explican en parte la fisiopatología de la enfermedad pelviana inflamatoria. Existen en desarrollo DIU que liberan antisépticos o antibióticos para disminuir esta posibilidad. Los anticonceptivos hormonales y los métodos de barrera protegen contra esta enfermedad.

El aborto séptico. En el útero grávido existen mayores posibilidades de ascenso bacteriano e infección por presencia del DIU y de sus hilos. Por estas razones existe un aumento en la incidencia de aborto febril y séptico. Al mismo tiempo en las circunstancias posibles de embarazo y DIU, la frecuencia de aborto espontáneo es mayor en el primer o segundo trimestre (aproximadamente el 30% de abortos espontáneos), cifra que disminuye a la mitad si el DIU

es extraído. La fisiopatología del aborto y del parto prematuro en embarazo y DIU puede ser explicada parcialmente por el traumatismo y el aumento de las prostaglandinas.

Seguimiento de la portadora del DIU. Los desplazamientos y la visualización del DIU en el canal cervical son posibles en los primeros días, por lo que debe efectuarse un control clínico. La anamnesis y el examen ginecológico completo y cuidadoso determinarán la existencia o no de signos y síntomas, como dolor, metrorragia, dispareunia, enfermedad pelviana inflamatoria, etc. El control al mes ratificará o no la evolución normal y a continuación se aconsejará un control semestral para el diagnóstico de eventuales complicaciones. Por lo general, la extracción del DIU no presenta dificultades y se lleva a cabo traccionando de los hilos del dispositivo.

Conducta a seguir ante eventos y complicaciones.

Eventos. 1) *Embarazo.* El DIU debe ser extraído indefectiblemente y a la brevedad aunque la paciente quiera seguir embarazada. Si los hilos son visibles, el DIU se extrae sin dificultad aunque puede producirse un aborto. Si los hilos no son visibles, la mujer debe ser informada del riesgo aumentado de aborto espontáneo y de complicaciones sépticas aun cuando se realice un seguimiento estricto. En el caso de aborto séptico se deberá extraer el DIU e indicar el tratamiento de acuerdo con el cuadro clínico y el agente etiológico. Si lo que ocurre es un embarazo ectópico se procederá de acuerdo con las condiciones de cada caso.

2) *Expulsión.* La tasa de expulsiones es de 9,1/100 mujeres/año. Las mujeres usuarias del DIU y que lo han expulsado pueden seguir utilizando este método. Debe señalarse que si lo vuelven a elegir, un 15% lo expulsará nuevamente, cifra que aumenta a un 35% en la tercera colocación. Es norma general reevaluar la indicación del DIU antes de colocar otro dispositivo.

3) *Metrorragia.* Las usuarias de un DIU deben ser advertidas sobre la posibilidad de goteos o "spotting". Todos los dispositivos aumentan la pérdida sanguínea, de modo que cuando ésta sobrepasa los 80 ml de sangre las mujeres pueden desarrollar una anemia, en cuyo caso deben ser medicadas con hierro y replantarse la utilización de este método. La combinación de etinilestradiol y acetato de noretisterona puede cohibir la metrorragia; para ello se administran 3 comprimidos por día durante 10 días alertando sobre las pérdidas por deprivación. Las metrorragias pueden requerir la administración de ácido tolfénámico, agentes fibrinolíticos. Si no ceden, debe aconsejarse su extracción.

4) *Flujo vaginal.* Descartada la presencia de secreciones cervicovaginales con características de candidiasis o de tricomoniasis, la presencia de un flujo no específico causado por irritación de los hilos

del DIU debe manejarse con óvulos y antiinflamatorios. Puede requerirse un cultivo y antibiograma para realizar el tratamiento específico.

Complicaciones. I) Perforación. Hay consenso que ante una perforación, aun en aquellos casos en que no está complicada, debe extraerse el DIU, indicarse reposo, antibióticos y antiinflamatorios y mantener una conducta expectante. La perforación en el momento de la inserción obliga a suspender el procedimiento. En los casos de perforación complicada, la indicación es la laparoscopia o la laparotomía exploradora.

2) *Traslocación.* Si esta circunstancia está presente y el DIU se encuentra en la cavidad abdominal, la norma general es la extracción del dispositivo. Deberá ubicárselo por radiografía directa simple, histeroscopia o ultrasonografía. Si la paciente está embarazada y no hay complicaciones (obstrucción intestinal, estenosis ureteral) puede esperarse hasta después del parto. La extracción del DIU se hará por vía translaparoscópica, que permite la solución en aproximadamente el 80% de los casos. Los DIU cerrados deben extraerse siempre, incluso mediante laparotomía, por la posibilidad de obstrucción intestinal; en el caso de los DIU lineales en la cavidad abdominal la conducta es discutida.

3) *Enfermedad pelviana inflamatoria.* La mayoría de los autores está de acuerdo en que debe procederse a la extracción del DIU cuando la portadora presenta una enfermedad pelviana inflamatoria. La reinserción luego del tratamiento específico deberá evaluarse cuidadosamente por el compromiso de la fertilidad futura y/o de la repetición de este tipo de cuadros, con las consecuencias conocidas.

La Organización Mundial de la Salud recomienda indicar tetraciclina, en dosis de 500 mg, 4 veces por día. Si existe sospecha clínica de la presencia de gérmenes anaeróbicos, se indican esquemas que incluyen clindamicina y/o tobramicina.

Puede ser necesaria una laparoscopia para un diagnóstico etiológico, evitando una cirugía apresurada que conlleva, en oportunidades, una intervención mutilante. Si se tienen en cuenta las contraindicaciones (antecedentes de infecciones, dolores pélvicos, metrorragias, etc.) y se previene a las pacientes la posibilidad de infección, se podrá realizar un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado.

Contracepción hormonal

Las primeras comunicaciones sobre inhibición de la ovulación por medio de hormonas tienen su origen en trabajos alemanes. En el año 1921, Haberland implantó cuerpos amarillos de embarazo en animales hembras sexualmente maduras logrando una esterilidad prolongada. La aplicación práctica de esta experiencia constituyó una verdadera revolución al desarrollarse principios activos

sintéticos de administración oral (Pincus y Rock, 1954).

El hecho de haberse hallado un método contraceptivo capaz de asegurar una eficiencia de casi el 100% produjo cambios en la conducta sexual en muchas comunidades desde el momento en que las mujeres se vieron protegidas con seguridad del riesgo de un embarazo no deseado.

La investigación posterior, que continúa en nuestros días, y el análisis de los efectos secundarios de las drogas utilizadas, contribuyeron significativamente a profundizar los estudios en el campo de la reproducción, la fisiología, la embriología, la endocrinología, etcétera.

La aparición de estos compuestos, por su importancia, ha sido comparada con la de los antibióticos y los corticosteroides. En el lapso de pocos años se ha avanzado muchísimo en este campo. Así, de los primitivos anovulatorios portadores de altas dosis de hormonas se pasó a otros más modernos con cantidades muy inferiores de esteroides, muchos de ellos de síntesis. Aparecieron luego productos hormonales que son anticonceptivos por mecanismos no anovulatorios, y se llegó finalmente a la investigación actual de compuesto de uso poscoito o posconcepcional.

El arsenal de anticonceptivos hormonales disponibles en la actualidad se expone en la tabla 31-5.

Tabla 31-5. Clasificación de los anticonceptivos hormonales

1. Anticonceptivos por vía oral continuada

Monofásicos
Trifásicos
Secuenciales
Pildora poscoito
Minipíldora

2. Anticonceptivos inyectables

3. Anticonceptivos intracorporales

Implantes de Norplant
Implantes biodegradables
Microesferas y microcápsulas
Anillos vaginales con progestágenos

Anticonceptivos por vía oral continuada

Preparados monofásicos. Están constituidos por estrógenos y gestágenos. Uno de los primeros preparados comercializados contenía acetato de noretisterona 4 mg y 0,05 mg de etinilestradiol.

En las formas combinadas los envases constan, en general, de 21 comprimidos que poseen cada uno estrógeno y gestágeno. Para simplificar la administración algunos envases llevan 28 comprimidos, de los cuales 7 son de placebo.

El estrógeno utilizado como anticonceptivo es el etinilestradiol; la dosis empleada fue disminuyendo

con el tiempo de 0,075 a 0,030 mg. En la actualidad existen preparaciones de 0,020 mg de etinilestradiol (Mercilon NR.), ya que el objetivo de la investigación, para disminuir los efectos secundarios, es lograr el efecto deseado con la menor dosis posible de estrógenos.

Entre los progestágenos cabe mencionar el acetato de noretisterona, el norgestrel, el dosogestrel, el acetato de etinodiol y actualmente el gestodeno y el norgestimato.

La última preparación hormonal combinada monofásica consiste en la combinación de gestodeno con etinilestradiol.

Preparados trifásicos. Se componen de: 1) una fase posmenstrual de 6 días con las dosis más bajas de estrógeno y gestágeno; 2) una fase periovulatoria con una duración de 5 días que contiene un leve aumento en el porcentaje de estrógeno y gestágeno; 3) una fase lútea de 10 días con menor dosis de estrógeno y un aumento del gestágeno.

Ventajas. La dosis diaria de estrógenos limita las variaciones cíclicas fisiológicas y el gestágeno aumenta en cada una de las tres fases. La tolerancia es buena ya que contiene dosis de hormonas con la misma confiabilidad que la de los anticonceptivos hormonales combinados.

El levonorgestrel, gestágeno de los compuestos trifásicos no disminuye el colesterol HDL (lipoproteínas de alta densidad), por lo que su administración implica menos riesgo de desarrollar enfermedades arteriales.

Desventajas. Aunque en porcentaje menor, los efectos secundarios son los mismos que con los anticonceptivos hormonales combinados.

Preparados secuenciales. Se denomina secuencial al tratamiento por el cual en la primera fase se administra estrógeno y en la segunda gestágeno.

La seguridad de los preparados secuenciales es menor que la de los preparados monofásicos; cuando se indican deben respetarse los horarios de la ingesta por el riesgo del embarazo. La tolerancia es buena ya que los efectos secundarios como trastornos gástricos, mastalgia, aumento de peso, son menores que con los combinados o monofásicos. No producen disminución del sangrado menstrual.

Píldora poscoito. Las llamadas píldoras poscoito son en realidad más antifertilizantes que anticonceptivos por su probable efecto sobre el endometrio (que dificulta la implantación), hecho que determina que muchos rechacen su uso.

Si se administran 5 mg de dietilestilbestrol diarios durante 5 días comenzando desde el primer día del ascenso térmico que sigue a la puesta ovular, se altera de tal forma el endometrio que en el caso de que exista fecundación, es probable que la anidación no se produzca.

Deben administrarse dentro de las 48 a 72 horas de la relación sexual secundante.

Ventajas. Intentan resolver situaciones no previstas ya que su uso se reserva para exposiciones ocasionales al embarazo.

Desventajas. Suelen no ser aceptadas por tratarse de altas dosis de hormonas y además por el probable mecanismo que interfiere en la anidación.

Minipíldora. Se utilizan los gestágenos en dosis pequeñas y continuadas aun durante la menstruación. El compuesto más utilizado es el linstrenol de 0,5 mg.

La eficacia anticonceptiva deriva principalmente de la acción sobre el moco cervical (hostilidad cervical). El endometrio es afectado por la acción progestacional. Se ha señalado, al observarse la suspensión del pico de LH y la ausencia de incremento subsecuente de progesteronas, que la ovulación y la formación de cuerpo lúteo son inhibidos en aproximadamente el 70% de los casos.

Ventajas. Se la puede utilizar durante la lactancia y la tolerancia es buena.

Desventajas. En un grupo reducido de mujeres puede producirse disminución de la lactancia o alteraciones del ciclo menstrual. Como único método anticonceptivo es menos eficaz que los anovulatorios.

Anticonceptivos inyectables

Inyección mensual. Consiste en la administración mensual de estrógenos y gestágenos de depósito que inhiben la ovulación. Una forma inyectable se basa en la aplicación el día 8 del ciclo menstrual. Asocia acetofenida de hidroxiprogesterona 150 mg y enantato de estradiol 10 mg (Perlutal®) o bien enantato de norestisterona 50 mg y valerianato de estradiol 5 mg (Mesygina®).

Se administra del primero al quinto día del ciclo y cada 30 días aproximadamente (27-33 días) las inyecciones intramusculares subsiguientes. La eficacia en ambos preparados es alta, con un índice de Pearl de 0,08. Las contraindicaciones y efectos adversos no difieren de los anticonceptivos orales.

Ventajas. La aplicación única mensual.

Desventajas. La vía de administración más molesta y la frecuencia de las alteraciones del ciclo menstrual.

Inyección trimestral. La administración de 150 mg de acetato de medroxiprogesterona inhibe la ovulación durante tres meses. La aplicación es intramuscular cada tres meses y siete días. En el puerperio se administra a las cuatro semanas del parto, y luego de un aborto al quinto día.

Ventajas. La confiabilidad del método es elevada. Por no tener estrógenos los efectos colaterales son menores que con los anticonceptivos hormonales combinados. Otra ventaja la constituyen los intervalos prolongados, lo cual es útil para aquellas mujeres en las que por alguna circunstancia biopsicosocial (analfabetas, minusválidas mentales, etc.) no es factible la toma diaria del anticonceptivo. No estaría contraindicado en pacientes con tumores estrogenodepen-

dientes, como el cáncer de mama. Rara vez se observan enfermedades tromboembólicas.

Desventajas. La aplicación de un gestágeno de depósito produce alteraciones del ciclo menstrual, tanto en el intervalo como en la cantidad de días de menstruación. En algunos casos la amenorrea dura de seis a doce meses. No es aconsejable en adolescentes ni en mujeres que aún desean tener hijos. Los anticonceptivos de depósito no encontraron mayor difusión en nuestro medio y actualmente no están disponibles en el mercado.

Anticonceptivos intracorporales

No están difundidos en nuestro medio, aunque son de aplicación frecuente en otros países (ver Avances en anticoncepción).

Mecanismos de acción, modo de administración y efectos secundarios de los anticonceptivos hormonales

Mecanismos de acción

Sistema nervioso. Son conocidas las acciones de las hormonas sexuales sobre el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal y por extensión sobre el sistema nervioso central, ya que la amigdala y el cerebelo participan en el mecanismo de la retroalimentación de la progesterona. Los ensayos experimentales indican que la progesterona y otros compuestos progestacionales ejercen acciones cualitativas y cuantitativas en la liberación de gonadotrofinas.

Observaciones clínicas sobre el efecto de la administración continua de progestágenos sintéticos (diacetato de etinodiol) demostraron su acción inhibidora sobre el pico de LH.

Efectos gonadales. Aún no se ha establecido si los progestágenos tienen efecto directo sobre la gónada o si este efecto se ejerce a través de cambios en la secreción de gonadotrofinas.

Se han señalado modificaciones anatómicas e histológicas en el ovario y se encontraron cuerpos líticos en mujeres que tomaban acetato de megestrol pero con poca secreción de progesterona.

Efectos vaginales y cervicales. Los efectos de la progesterona endógena durante la fase lútea son bien conocidos, y el mucus es escaso, viscoso, poco filante. La alteración proteica, enzimática y electrolítica inhibe la penetración espermática.

Una dosis de 0,5 mg de acetato de megestrol tiene efecto sobre el marco cervical dentro de las cuatro horas; cambios parecidos se observan con los 19-noresteroides administrados por vía oral o con dispositivos de liberación lenta vaginales o cervicales.

La modificación del factor cervical es la principal acción de los contraceptivos con dosis bajas de progestágenos (minipíldoras).

Efectos uterinos. Los esteroides alteran la histología del endometrio dificultando la anidación. Bajo los efectos de los anticonceptivos se han observado cambios en la secreción endometrial con alteración de los elementos vasculares y glandulares del estroma. El estroma muestra cambios predeciduales, hemorragia y edema. El acetato de depomedroxiprogesterona y los DIU con el agregado de progesterona producen marcados cambios progestacionales.

La administración diaria de norestisterona (35 µg/día) o de norgestrel (75 µg / día) durante 6 a 8 semanas origina modificaciones similares en el endometrio.

Efecto sobre la espermatogénesis. Se estudiaron los efectos de la progesterona sobre la velocidad de los espermatozoides y observaron que a concentraciones más grandes que las fisiológicas se producía una marcada reducción de la velocidad. El linestrol y el norgestinodrel también reducen la motilidad espermática.

Modo de administración

Si se respetan premisas fundamentales, la confiabilidad del método es muy alta. Las recomendaciones son las siguientes:

1) La píldora debe ingerirse por la noche entre el primero y el quinto día del ciclo, dentro de lo factible sin grandes diferencias horarias. Si la mujer ha olvidado la toma puede hacerlo a la mañana siguiente. La seguridad se ve comprometida si hay diferencia de más de 36 horas entre dos tomas.

2) Terminado el envase se espera la menstruación y se comienza al quinto día de iniciada ésta. Otra posibilidad es hacer una pausa de siete días luego del empleo de las píldoras y al 8º día comenzar nuevamente.

3) Si al terminar la ingestión de un ciclo no hay menstruación debe comenzarse con otro ciclo excepto si se hubo olvidado alguna toma; en este caso hay que descartar la posibilidad de un embarazo.

4) La minipíldora se comienza el primer día del ciclo y se administra en forma ininterrumpida mientras se quiera postergar un embarazo.

5) El inyectable mensual se administra el día 5º o el 8º del ciclo, dependiendo del preparado.

6) Los anticonceptivos hormonales, si no hay complicaciones, se pueden administrar sin períodos de descanso.

Efectos secundarios

Tanto los estrógenos como los progestágenos son en general sustancias seguras desde el punto de vista toxicológico. Pero por ser muy activos fisiológica y farmacológicamente, producen efectos demostrables, químicos y morfológicos, en muchos sistemas del organismo.

Se ha observado amenorrea y falta de ovulación al

suspender los anovulatorios, al parecer en mujeres portadoras de una labilidad especial en los mecanismos de regulación diencéfalo-hipofisio-ováricos. Pese a ello se ha demostrado, en mujeres de fecundidad comprobada, que el 75% reanudan el ciclo ovulatorio en el primer ciclo de suspensión del tratamiento, y que el 90% lo hacen en los tres primeros ciclos.

En general se aconseja que los efectos colaterales no se consideren en forma aislada sino en relación con el riesgo de embarazos y abortos.

Entre tales efectos deben mencionarse: náuseas, acidez, molestias gástricas, cefaleas, tufaradas de calor, cambio en la libido, trastornos del sueño, alteraciones del peso corporal, irritabilidad, tensión mamaria, modificaciones en la pigmentación de la piel, cloasma, estados depresivos; en algunos casos se observó disminución de la tolerancia al uso de lentes de contacto.

La frecuencia y la intensidad de estos efectos colaterales han disminuido con el advenimiento de preparados hormonales de baja dosis. Los porcentajes de efectos colaterales varían ampliamente en las publicaciones y sólo pueden tener validez si los estudios son prospectivos, con grupos placebo a doble ciego.

Los trastornos del ciclo se presentan en un 3% aproximadamente y desaparecen en los ciclos siguientes. Las hemorragias por deprivación que tienen la intensidad de una menstruación y que aparecen en la última semana de tratamiento son molestias. Las vulvovaginitis tanto por *Candida* como por tricomonas, son más frecuentes en las mujeres que toman anticonceptivos por los cambios vaginales que predisponen a la infección.

Factores emocionales o psicológicos. Se ha descrito un estado de vulnerabilidad del Yo que se manifiesta por una disminución de los mecanismos defensivos frente a situaciones de estrés.

En mujeres que toman anticonceptivos se consigna la aparición de frigidez sexual parcial (dificultad para llegar al orgasmo). Este fenómeno fue atribuido siempre a un mecanismo psicólogo por el fraude a la naturaleza que significa la medicación. Por otra parte no se ha demostrado fehacientemente que se produzcan alteraciones generales de las aminas.

Un efecto beneficioso de la píldora es la liberación del temor al embarazo, que conlleva un aumento de la libido y mayor frecuencia de relaciones sexuales.

Riesgo de enfermedades vasculares. Fueron varias las publicaciones en los últimos años que encontraron relación entre enfermedades vasculares (infarto de miocardio) y el consumo de anticonceptivos hormonales.

Debido a ese riesgo, la Food and Drug Administration (EE.UU.) recomendó no prescribir las píldoras a mujeres mayores de 40 años.

Las estadísticas que toman en cuenta la edad y el hábito de fumar mostraron un riesgo mayor en las fumadoras.

El aumento de colesterol es un factor de riesgo pa-

ra las enfermedades cardiovasculares. Se conoce la existencia de lipoproteínas de alta densidad (HDL: High Density Lipoprotein) que cuanto más elevada es su concentración menos frecuente es el infarto de miocardio. La modificación de las lipoproteínas de alta densidad que producen los gestágenos es distinta de acuerdo con el gestágeno considerado.

La disminución desfavorable de las HDL es más marcada en los preparados con altas dosis de gestágeno y se admite que con 125 mg de levonorgestrel o desogestrel existe un ligero aumento de HDL. Los cambios metabólicos están en función de la dosis y de la relación estrógenos /gestágenos.. La dosis baja de los monofásicos y trifásicos parece estar asociada a una neutralidad metabólica. Gestodene es el nombre de un nuevo gestágeno cuya administración se sugiere actualmente por carecer de efectos perjudiciales sobre el metabolismo lipídico.

Estudios prospectivos epidemiológicos realizados para determinar el riesgo de enfermedad cardiovascular han demostrado que el riesgo es mayor para la mujer de 35 años usuaria de anticonceptivos hormonales que fuma, o de cualquier edad que toma anticonceptivos pero que tiene hipertensión, diabetes o hipercolesterolemia.

En 1962 aparecieron las primeras publicaciones en la literatura inglesa sobre el riesgo de tromboembolismo (embolia pulmonar y trombosis cerebral) relacionando con los anticonceptivos hormonales. También se señaló la vinculación entre tromboembolismo y contenido de estrógeno; en tal sentido, la recomendación de prescribir sólo aquellos compuestos con dosis bajas de estrógenos disminuyó la frecuencia de complicaciones.

Las trombosis venosas superficiales y profundas fueron observadas con mayor frecuencia en las mujeres que tomaban anticonceptivos; como el riesgo era mayor en las portadoras de varíces, esta patología contraindica la toma del preparado hormonal. A pesar de ello, también disminuyó la frecuencia de patología venosa con la reducción de estrógenos.

La elevación de los niveles del angiotensinógeno puede causar aumento de la angiotensina, que produce hipertensión en algunas mujeres.

Estudios de los factores de coagulación mostraron aumentos de estos componentes que pueden producir estados de hipercoagulabilidad y desarrollo de trombosis en ciertas usuarias de anticonceptivos.

Los gestágenos producen ciertos efectos androgénicos adversos: aumento de peso y acné, por su acción anabólica. El acné puede mejorar con la administración de acetato ciproterona que actúa como antiandrógeno.

Se atribuye al estrógeno el cloasma que presentan las mujeres que toman anticonceptivos y que desaparece luego de un tiempo prolongado de suspender el medicamento.

Fertilidad. Algunas publicaciones afirmaron que

el uso de anticonceptivos afectaría la fertilidad de la mujer, mientras que otras sugerían un aumento de la fertilidad una vez suspendida la toma.

Mears comprobó que la fertilidad de una mujer sigue siendo la misma que antes, señalando que más del 50% de las mujeres quedan embarazadas luego de tres meses de suspensión, y el 80% lo hizo a los 6 meses.

En algunas mujeres se produce una amenorrea prolongada luego de la suspensión del anovulatorio, lo cual se observa con más frecuencia en jóvenes con antecedentes de oligomenorrea. En una revisión sobre amenorrea pospíldora y amenorrea secundaria no referida a la toma de anticonceptivos, las cifras fueron similares.

Bases para la normalización de la anticoncepción

El acto médico consiste en dar a la pareja una información completa sobre las ventajas y desventajas de los métodos anticonceptivos y determinar si no existe contraindicación. La elección del método corresponde a la pareja.

Hay situaciones o enfermedades que contraindican el embarazo. En tales casos es conveniente indicar la anticoncepción, que estará en relación con la posibilidad de remisión de la situación y la probabilidad de comprometer la salud de la madre y de su hijo. Ejemplos:

1. Nefropatía crónica con compromiso de la función renal.
2. Hepatopatía con lesión anatómica.
3. Cardiopatía grave.
4. Hipertensión severa.
5. Otoesclerosis
6. Glaucoma.
7. Colagenopatías.
8. Enfermedad neurológica.
9. Algunas neoplasias.
10. Parejas en las que se haya diagnosticado un alto riesgo de enfermedad genética grave para la descendencia.
11. Enfermedad de transmisión sexual.
12. Enfermedad pélvica inflamatoria.
13. Trastornos psíquicos graves.

Condiciones maternas que pueden hacer recomendable postergar el embarazo. Incluyen las siguientes:

1. Edad menor de 18 años.
2. Intervalo intergenésico menor de 2 años.
3. Aborto provocado en el último embarazo.

Condiciones maternas que pueden aumentar el riesgo de complicaciones para la salud materno-infantil. Comprenden las siguientes:

1. Edad mayor de 40 años.
2. Paridad 4 o más.
3. Cesárea iterativa anterior.

Condiciones del último embarazo por las que resulta conveniente postergar un nuevo embarazo. Incluyen:

1. Morbimortalidad fetal sin conocimiento de causa o identificado el riesgo de repetición.
2. Grupo de riesgo social.
3. Madre sola.
4. Antecedente de un hijo muerto menor de 2 años por muerte evitable.
5. Familia con necesidades básicas insatisfechas.

Contraindicaciones y precauciones

Contraindicaciones

1. Cáncer de mama.
2. Cáncer genital.
3. Insuficiencia hepática.

Historia o evidencia de:

4. Embolia pulmonar.
5. Accidente cerebrovascular.
6. Cardiopatía reumática.
7. Varices severas.
8. Enfermedad cardiovascular diabética.
9. Hipertensión con insuficiencia cardíaca.
10. Cáncer genitomamario.
11. Hiperlipidemia congénita.

Precauciones

1. Edad mayor de 40 años
2. Edad mayor de 35 años si fuma
3. Edad mayor de 30 años si fuma y es hipertensa
4. Hipertensión arterial
5. Nefropatías crónicas
6. Antecedentes de preeclampsia grave
7. Epilepsia
8. Migránea
9. Esclerosis en placas
10. Historia de amenorrea, menarca tardía en nulíparas (anovulación crónica)
11. Diabetes mellitus sin complicaciones vasculares
12. Colecistopatías
13. Enterocolopatías crónicas
14. Tendencia a depresión
15. Uso de psicofármacos, ampicilina y similares
16. Otoesclerosis
17. Obesidad

Seguimiento

La anticoncepción hormonal, si no hay contraindicaciones, puede continuarse sin interrupción y la rutina del seguimiento consiste en: a) examen pélvico; b) colposcopia oncológica (Papanicolaou), c) examen mamario; d) control de la presión arterial, basal, al mes, a los tres meses y luego cada seis meses; e)

en pacientes incluidas en la lista de precauciones los controles deben ser más frecuentes, y si tienen riesgo de enfermedad cardiovascular se aconseja evaluar periódicamente los niveles de colesterol y triglicéridos. El uso rutinario de estas últimas determinaciones de laboratorio no está indicado a menos que la paciente tenga más de 35 años o que existan antecedentes de diabetes o de enfermedad vascular. Si los niveles de colesterol LDL están altos debe indicarse otro método anticonceptivo.

Indicaciones para interrumpir la anticoncepción

1. Sospecha de embarazo.
2. Trastornos tromboembólicos (tromboflebitis, embolia pulmonar, isquemia de miocardio, trastornos cerebrovasculares, trombosis mesentérica, trombosis retiniana).
3. Cefalea severa de origen desconocido.
4. Migránea severa.
5. Epilepsia que se agrava.
6. Esclerosis en placas que se agrava.
7. Desarrollo de ictericia, depresión, hipertensión arterial.
8. Intervención quirúrgica no urgente.

Problemas durante la anticoncepción. Conductas.

Hemorragia genital intracíclica. En las primeras dos semanas, duplicar la dosis. En la tercera semana, interrumpir (terminar el ciclo).

Amenorrea. Antes de iniciar el siguiente envase: pruebas de embarazo.

Embarazo. Suspender tratamiento.

Galactorrea. Cambiar a método no hormonal. Si persiste: determinación de prolactina.

Cirugía. Suspender tres meses antes de someterse a una intervención. En caso de urgencia: medidas preventivas para evitar una trombosis posoperatoria.

Vómito, diarrea o interacción con drogas. Complementar con otros métodos anticonceptivos

Efectos colaterales. Suelen aminorar luego de los primeros ciclos. Si persisten: valorar la necesidad de interrumpir el tratamiento.

Amenorrea pospíldora. No tratar antes de los 6 meses. Se corrige espontáneamente en más del 90% de los casos. Luego de los 3 meses: diagnóstico etiológico (dosaje de FSH, LH, prolactina y estrógenos; biopsia de endometrio).

Interacción con drogas

Aunque los esteroides sintéticos pueden retardar la biotransformación de ciertas drogas tales como fenazona y meperidona, esta interferencia no es importante desde el punto de vista clínico. No obstante,

algunas drogas pueden interferir con la acción de los anticonceptivos hormonales ya que aceleran la biotransformación de esteroides. Parecería prudente que, cuando deban administrarse simultáneamente, se sugiera el uso de un método de barrera. Las interacciones más importantes se exponen en la tabla 31-6.

Beneficios

Luego de 20 años de estudios de anticoncepción hormonal se ha señalado que estos procedimientos producen algún beneficio aparte de la anticoncepción en sí. Por ejemplo, pueden regularizar los intervalos menstruales, cohíbir las metrorragias y evitar las recidivas. En circunstancias sociales o deportivas es posible posponer la menstruación. Suele observarse menor deficiencia de hierro, menor incidencia de quistes folliculares o lúteos, y menor incidencia de cáncer de ovario. Disminuye el riesgo de enfermedad fibroquística

Los intentos de impedir el embarazo tienen referencias antiguas (Soranus; siglo II antes de Cristo). Román y colaboradores refieren remedios populares como colocación de rodajas de limón o de agua de arroz espesa con sal colocada en la vagina con resultados eficaces.

Los de uso actual incluyen los siguientes:

1) *Aerosoles*. Son pastas o cremas comprimidas en tubos que contienen un gas como el freón y dardos de válvula dosificadora.

2) *Productos entubados* (cremas, pastas, jaleas). Vienen envasados en tubos de plástico o de metales blandos con cierre de rosca. Para usarlo se agrega un tubo aplicador dosificador a fin de depositar en la vagina la cantidad apropiada.

3) *Esponjas vaginales*. Son esponjas de poliuretano impregnadas en nonoxinol o en cloruro de benzalconio que liberan el espermicina en el medio vaginal. Se colocan como un tampón y pueden ser re-

Tabla 31-6. Anticonceptivos hormonales: interacciones con drogas

Tipos	Ejemplos	Efecto
Analgésicos	Aminofenazona Amidopirimina	Sangrado disruptivo
Anticonvulsivantes	Fenacetina Fenobarbital Fenitoína	Reducción del efecto anticonceptivo. Sangrado disruptivo. Reducción del control de la epilepsia sin reducción del efecto anticonceptivo.
Antibióticos	Ampicilina Rifampicina	Sangrado disruptivo.
Hipoglucemiantes	Insulina Orales	Reducción del control de la diabetes.

de la mama. La menor incidencia de salpingitis, hiperplasia y carcinoma de endometrio. Puede producir beneficios en la artritis reumatoidea.

E. Métodos químicos

Se trata de diversas sustancias que se colocan en la vagina antes del coito y que poseen efecto espermicina con toxicidad local escasa o nula. Son sustancias surfactantes que actúan por contacto sobre la superficie del espermatozoide. Se presentan en varias formas farmacéuticas. Cremas, jaleas, espumas, esponjas, tabletas, óvulos, etcétera.

Los espermiciadas más empleados son el nonoxinol-9 y el cloruro de benzalconio, y en menor medida el octoxinol y el mesengol.

tirados con facilidad por medio de un hilo tractor.

4) *Tabletas, tabletas de espuma*. Al ser introducidas en un medio húmedo forman una espuma que libera la actividad espermicina.

5) *Supositorios vaginales*. Hechos a base de gelatina y glicerina, llevan incorporados una sustancia espermicina que se libera al derretirse el supositorio con la temperatura del cuerpo. La eficacia es mucho mayor si se usan combinados con un diafragma o un preservativo.

Los contraceptivos químicos que se comercializan contienen casi sin excepción las sustancias activas superficiales octoxinol y nonoxinol.

Las tabletas, óvulos y supositorios deben colocarse en la vagina de 5 a 10 minutos antes del coito. La confiabilidad de los contraceptivos químicos de uso

vaginal depende de la acción espermicida de la sustancia empleada. La tolerancia es buena; son raras las molestias por irritación local (colpititis).

F. Métodos quirúrgicos

Esterilización

Consiste en realizar procedimientos tendientes a anular en forma definitiva la capacidad de procrear.

En algunos casos esta facultad puede recuperarse, pero la reversibilidad de la situación es excepcional y poco previsible; además constituye un grave riesgo para la salud psicofísica de la pareja.

Esterilización en la mujer

De acuerdo con la modalidad operativa, la anticoncepción quirúrgica sobre las trompas puede ser:

- A cielo abierto (microlaparotomía).
- Por laparoscopia (anillos de Silastic, termocoagulación, clips). Estas últimas son las más utilizadas.

Los anillos de Silastic se colocan en el tercio proximal (unión istmoampular). La termocoagulación se asocia o no a la sección de un fragmento de trompas, según que la finalidad sea lograr una esterilidad permanente o reversible. La colocación de clips de poliacetilo, que ocultan la trompa, constituye una práctica menos segura pero más fácilmente reversible. Deberá explicarse la morbilidad intra y posoperatoria que el método conlleva como toda cirugía y contemplarse los aspectos médico-legales. En nuestro país, el Código Penal lo contempla como un delito.

La transposición, que consiste en trasladar el ovario o la trompa a una zona vecina (con lo cual se impide la fecundación pero conservando la acción biológica) y la oclusión tubaria por microcirugía, no han tenido gran difusión.

Esterilización en el hombre

En los últimos años, la esterilización masculina (vasectomía) ha sido realizada en escala creciente en algunos lugares; en la India se calcula que son más de 8 millones los hombres sometidos a este procedimiento, y en áreas urbanas de los EE.UU., más de 1 de cada 6 hombres casados han sido sometidos a esterilización.

En nuestro país no es un método difundido y, como es conocido, tanto en el hombre como en la mujer existe una legislación vigente que lo prohíbe.

La vasectomía es una operación simple y rápida que puede realizarse sin internación y luego de la cual el paciente puede reintegrarse rápidamente a sus tareas.

Esta intervención puede asociarse a las siguientes eventualidades:

1. Complicaciones a mediano o largo plazo, como infección secundaria, orquitis y epididimitis, preferentemente en hombres con antecedentes de infección previa.

2. Quemazón de la piel del escroto, a veces propagada a la región abdominal, que desaparece en algunas semanas pero sobre la cual debe informarse previamente al paciente.

3. La reanastomosis espontánea puede ocurrir en algunos casos, dependiendo de la técnica y del operador.

4. Por otra parte, y aunque no es una operación reversible, los avances en la técnica quirúrgica han permitido tener éxitos en la reanastomosis.

5. Si bien un alto porcentaje de pacientes se muestran satisfechos por la intervención, pueden desarrollarse efectos secundarios de tipo psicológico o emocional en hombres vasectomizados o esterilizados quirúrgicamente. Tales conflictos pueden relacionarse con la intervención o bien con trastornos psicológicos previos.

Combinación de los métodos anticonceptivos químicos y mecánicos

Con la combinación de condón o diafragma vaginal y una crema espermática, el porcentaje de fracasos es menor que con el empleo de uno de ellos solamente.

La mayoría de los preservativos que se utilizan en la actualidad están recubiertos de una sustancia espermática (nonoxinol).

ANTICONCEPCION EN ETAPAS BIOLOGICAS

Anticoncepción en la adolescencia

No cabe ninguna duda que la anticoncepción en la adolescencia representa un problema de muy difícil solución. En estos casos el profesional debe tener en cuenta la maduración biopsicosocial de cada paciente en particular. Por ejemplo: la frecuencia de las relaciones sexuales, la existencia o no de pareja estable, el nivel sociocultural. No debe obviarse la práctica básica de una correcta historia clínica, un examen ginecológico, una citología hormonooncológica (Papanicolaou) y una colposcopia.

El enfoque debe ser biopsicosocial, por lo cual no es posible utilizar esquemas rígidos sino valorar situaciones personales.

Los anticonceptivos hormonales deben indicarse si existe motivación adecuada, luego de tres años de la menarca y con intervalos menstruales regulares en el último año.

El condón puede utilizarse como anticonceptivo y también como protector frente a enfermedades de transmisión sexual.

El diafragma tiene las mismas contraindicaciones que para la madurez sexual.

La adolescencia constituye una de las contraindicaciones para el uso del DIU, ya que puede provocar una enfermedad pelviana inflamatoria y comprometer así la fertilidad futura. Para otros autores, la etapa de la adolescencia representa una contraindicación relativa porque en algunas circunstancias el riesgo de embarazo no deseado es alto.

Si bien los métodos químicos son de menor eficacia que los hormonales y mecánicos, se los debe tener en cuenta porque son inocuos y de simple aplicación, como en otras etapas biológicas lo son el diafragma o el condón.

Los métodos naturales requieren, para su uso, una motivación suficiente, con cooperación de los integrantes de la pareja y la integridad del eje hipotálamo-hipofiso-gonal con ciclos regulares.

Anticoncepción en el posparto o la lactancia

Una consulta muy frecuente referida a la anticoncepción es la de aquellas mujeres en el período posparto. La elección del método depende de:

- a) La aceptación de la pareja.
- b) El deseo o no de nuevos hijos en el futuro.
- c) Si la mujer está amamantando (la proporción de mujeres que amamantan ha aumentado considerablemente en los últimos años.)

En las mujeres que no amamantan y en el posabortiono el período anovulatorio es corto; en el 15% de las que amamantan la ovulación ocurre alrededor de las 6 semanas posparto y en el 75% ocurre en la 3^a semana.

En la cuarta parte de las que amamantan, la ovulación puede presentarse aproximadamente dentro de los cuatro meses del parto.

Es importante informar a la pareja que la ovulación puede preceder a la menstruación. Por consiguiente, el control debe comenzar inmediatamente después del parto o dentro de las seis semanas.

Los anticonceptivos hormonales han sido señalados como de mayor riesgo de tromboembolismo en el posparto. Hay consenso acerca de que los anticonceptivos orales reducen la cantidad de leche y acortan la duración de la lactancia, si bien no se ha demostrado la incidencia en el peso, la salud del niño y la composición de la leche materna.

Los preparados progestacionales no tienen efectos sobre la cantidad y calidad de la leche, de modo que pueden administrarse inmediatamente en el posparto en mujeres con o sin lactancia (ej.: linestrenol).

No se ha difundido en este período el empleo de anticonceptivos progestacionales de acción duradera (ej.: acetato de medroxiprogesterona).

Los dispositivos intrauterinos (DIU) insertados en el posparto inmediato (dentro de las 6 semanas) tienen mayor incidencia de expulsión. El riesgo de infección no parece ser mayor en la colocación posparto

o luego de las 6 semanas; los casos de enfermedad pelviana inflamatoria que ocurren dentro de los tres meses del parto pueden también ser causa de endometritis posparto. El riesgo de perforación uterina existe aunque es bajo, y aumenta cuando la colocación se efectúa entre las cuatro y las ocho semanas posparto.

El condón puede usarse inmediatamente después del parto; en cambio, el diafragma necesita que se recuperen las condiciones anatómicas.

No hay inconvenientes para el empleo de cremas, supositorios y óvulos.

Los métodos naturales plantean dificultades en las mujeres que amamantan. No obstante, el método de Billings puede ser útil ya que frecuentemente el moco está ausente o es escaso y no presenta modificaciones.

Anticoncepción en el posabortiono

Es motivo de controversia decidir con seguridad cuándo debe comenzar la anticoncepción luego de un aborto del primera o segundo trimestre.

Habitualmente no se propone la anticoncepción hormonal luego de la primera menstruación por el aumento del riesgo de tromboembolismo; esta práctica incrementa la posibilidad de embarazo.

Los DIU pueden colocarse en seguida en el posabortiono provocado o espontáneo, y no aumentan el porcentaje de expulsiones ni de enfermedades pelvianas inflamatorias. Por el contrario, los DIU insertados en el posabortiono del segundo trimestre tienen los mismos inconvenientes que aquéllos colocados en el posparto inmediato.

Los métodos de barrera pueden utilizarse cuando se ha restablecido la normalidad anatómica.

Anticoncepción en la premenopausia

Si bien existe información sobre los métodos anticonceptivos en general, tal información no es concluyente en esta etapa biológica porque los datos son incompletos y controvertidos en lo que respecta a riesgos y beneficios.

Hay acuerdo en la necesidad del control porque generalmente la pareja ha completado la familia.

La declinación de la fertilidad varía considerablemente; el 95% de las mujeres con menstruaciones regulares ovula normalmente y el 34% de aquéllas con oligomenorrea ovula en todos los ciclos.

Otros factores a considerar son la elevación de la mortalidad perinatal y la incidencia de anomalías congénitas, así como el aumento de la mortalidad materna. Además, deben respetarse cuidadosamente las premisas sobre aceptación, eficacia anticonceptiva, y riesgos y beneficios del método aconsejado. Los anticonceptivos hormonales han sido cuestionados en las mujeres premenopáusicas por los riesgos

cardiovasculares. A pesar del desarrollo de comprimidos de baja dosis, esta consideración continúa siendo motivo de estudio. La mayoría de los datos epidemiológicos se obtuvieron a partir del uso de anticonceptivos de estrógenos y gestágenos en dosis altas. Se cree que el riesgo debería decrecer con la introducción de estrógenos en dosis bajas.

Un aspecto muy controvertido es el de valorar el control de la signosintomatología del climaterio cuando se utilizan anticonceptivos hormonales en esta etapa biológica; si bien el alivio de los sofocos y de la sequedad vaginal pueden atribuirse a los estrógenos, éstos, cuando se utilizan en el climaterio, son habitualmente estrógenos conjugados. No existen estudios prospectivos que comparen los riesgos de los estrógenos naturales y sintéticos en mujeres de edad menopásica.

El dispositivo intrauterino es otra alternativa confiable en mujeres mayores. La incidencia de la enfermedad pélviana inflamatoria es menor que en las mujeres jóvenes; sin embargo, el médico y la paciente deben conversar sobre esta eventualidad ya que, si bien en la mayoría de los casos la mujer ya ha tenido los hijos que deseaba, la fertilidad puede resultar afectada.

El DIU puede producir dismenorrea y menorragia. Si tenemos en cuenta que en la premenopausia son frecuentes las metrorragias disfuncionales, la colocación del DIU implicaría una desventaja. En estas circunstancias puede dar como resultado una anemia y requeriría una atenta pesquisa de la patología ginecológica habitual en esta etapa biológica.

La inserción del DIU medicado con progesterona puede revertir una hiperplasia endometrial y reducir el sangrado.

Los métodos de barrera, condón y diafragma con espermicidas utilizados cuidadosamente pueden ser muy eficaces en este grupo de mujeres. Sin embargo, se requiere un elevado nivel de motivación, especialmente en parejas que no los han utilizado antes. Los desgarros cervicales y los desplazamientos vaginales provocados por los partos pueden dificultar la colocación del diafragma. Algunos hombres presentan anomalías en la erección cuando utilizan un condón.

Los métodos naturales pueden ser eficaces especialmente en aquellas parejas que lo habían practicado en épocas anteriores a la premenopausia.

Si bien la esterilización es un método muy utilizado en EE.UU. para parejas que han completado su familia, en nuestro medio no se practica por razones socioculturales y legales.

NEOPLASIAS Y ANTICONCEPTIVOS

Cáncer de cuello uterino

Los anticonceptivos de barrera reducen el riesgo de cáncer de cuello. El empleo de anticonceptivos

orales está débilmente asociado con esta neoplasia, pero por otro lado es común que las usuarias de este método tengan relaciones sexuales a edades más tempranas y un número mayor de parejas sexuales.

Cáncer de endometrio y de ovario

Los anticonceptivos orales reducen el riesgo de cáncer de ovario en forma proporcional a la cantidad de años de uso. Dos años de empleo de anticonceptivos orales reducen el riesgo de cáncer de endometrio en 1,4% y 4 o más años lo reducen en 1,6%. Cifras similares se observaron en el cáncer de ovario.

Cáncer de hígado

Una de las causas de aparición de adenomas benignos de hígado es la ingesta de anticonceptivos orales. El riesgo está dado por el uso prolongado y suele retrogradar luego de la suspensión del tratamiento.

Presumiblemente, los productos nuevos con dosis más bajas de estrógenos son más seguros.

Cáncer de mama

Según los estudios realizados no hay relación entre esta patología y el uso de anticonceptivos orales.

No obstante, existen trabajos que señalan un riesgo levemente aumentado de cáncer de mama en mujeres jóvenes, que utilizaron anticonceptivos orales durante muchos años (10-12 años) y antes del primer embarazo a término.

Se deben realizar más estudios para comprobar estos resultados.

Enfermedad trofoblástica gestacional

En la enfermedad trofoblástica gestacional, en la que es imprescindible evitar el embarazo, los anticonceptivos orales en dosis bajas son seguros para impedir el embarazo.

AVANCES EN ANTICONCEPCION

La acumulación de conocimientos médicos y el avance tecnológico en el área de la reproducción tienden a identificar los riesgos reproductivos biológicos y sociales. Sin embargo, el desarrollo debe darse simultáneamente en los programas educativos e informativos.

El futuro debe avizorarse no sólo a través de especulaciones en el campo tecnológico sino también de los cambios socioculturales que se operen en el mundo. El perfeccionamiento de los anticonceptivos actuales, así como el desarrollo de nuevos métodos aplicables tanto al hombre como a la mujer, ocupa-

rán seguramente los esfuerzos futuros en este campo de la medicina.

Las características deseables que deberían reunir los contraceptivos son: 1) No deben provocar efectos nocivos sobre la salud; 2) deben ser constantemente activos; 3) no deben interferir con las relaciones sexuales; 4) deben ser aplicables en la mayor parte de la población y en diferentes sociedades, y 5) deben actuar antes de la implantación del huevo. Podría resumirse que el anticonceptivo ideal sería aquel que sea aceptado, eficaz, inocuo, de efecto reversible y económico.

En las últimas décadas los cambios en la conducta sexual, con la difusión de las enfermedades de transmisión sexual, condujeron a una mayor información sobre los métodos de barrera. Así, por ejemplo, se ha desarrollado un diafragma hecho con fibra de polímeros y un espermicida incorporado. La fibra es de policaprolactone impregnado con yodopovidona. La cantidad de droga en la fibra puede modificarse para que el tiempo de liberación fluctúe entre 7 y 100 días.

La esponja *TODAY* es un método de barrera que ha sido aceptado en muchas comunidades, ya que no requiere una ingestión y previene además las infecciones.

Si bien los DIU de última generación se caracterizan por cifras bajas de fracaso, la investigación futura se encuentra en prevenir las metrorragias e infecciones y en conseguir un mayor tiempo de acción, ya que la extracción y el reemplazo constituyen un inconveniente manifiesto para las usuarias del DIU.

La modificación del material con que se fabrican ha permitido introducir un compuesto de níquel y titanio (Nitinol) que, según publicaciones recientes provoca una respuesta inflamatoria mínima.

La tendencia futura estará enfocada en el desarrollo de DIU medicados, sin hilos y que permanezcan más de 5 años. Para el control de las metrorragias se intenta incorporar estrógenos con el fin de asegurar la reepitelización del endometrio y antibióticos para prevenir las infecciones. El Cooper Fix es un DIU que no contiene esqueleto rígido de plástico. Consiste en un hilo de polietileno que pasa a través de varios anillos de cobre. Provoca menos dolor y hemorragia aunque se encuentra aún en investigación.

Los preparados hormonales futuros deberán formularse con estrógenos y gestágenos naturales en lugar de los sintéticos. La progesterona micronizada tiene menos efectos adversos que los 19-noresteroides sobre el peso, acné y lípidos séricos de alta densidad.

El desarrollo de contraceptivos que contengan estradiol micronizado podría tener ventajas sobre los preparados actuales.

La administración percutánea mediante el uso de parches liberadores de progesterona tendría gran aceptación por la facilidad para el control y la au-

sencia de irritación. El anillo vaginal de Silastic, que libera gradualmente estrógenos y progestágenos, diseñado para que lo aplique la mujer y lo retire a las tres semanas, es efectivo, evita la absorción digestiva y es más cómodo que la toma de anticonceptivos.

Un nuevo progestágeno inyectable de acción dura, el norgestimate, inhibe la ovulación durante varios meses con menos efecto androgénico y mejor control de las metrorragias. El norgestimate se une fuertemente al receptor de progesterona y puede ser incorporado como microcápsulas de liberación; con este progestágeno no se observaron los efectos neoplásicos que produce el acetato de medroxiprogesterona.

Recientes investigaciones han señalado que una antiprogestérone (RU 486), administrada a razón de 100 µg/diariamente desde el día 10º al 16º de un ciclo normal, puede prevenir el pico de LH-FSH.

Ultimamente se introdujo el Norplant, un método anticonceptivo que consiste en seis implantes de Silastic que contiene un progestágeno, el levonorgestrel, que se colocan debajo de la piel del brazo y que ofrecen hasta cinco años de protección. El nivel hormonal en sangre es bajo, con pocos efectos metabólicos y alto porcentaje de efectividad. Las alteraciones del sangrado menstrual constituyen el efecto adverso más notorio. Ha sido aprobado para su utilización en Finlandia (país de origen) y en otros países de Europa, aunque no fue aceptado en EE.UU. por la FDA (Food and Drugs Administration).

Con respecto a los contraceptivos monofásicos combinados, la incorporación de gestodeno, un nuevo progestágeno, produjo una mayor inhibición del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal que el levonorgestrel.

Debido a sus propiedades farmacológicas, el gestodeno puede ser caracterizado como un agente progestágeno con alta actividad biológica y actividad androgénica. Estudios clínicos y experimentales señalan que el gestodeno tiene efectos mínimos sobre el metabolismo lipídico y de los carbohidratos; además, según publicaciones recientes, los factores de coagulación permanecieron sin modificaciones.

La combinación de 30 mg de etinilestradiol y 75 mg de gestodeno permite inhibir la ovulación y produce un buen control del ciclo menstrual. Por tratarse de la combinación más novedosa actualmente en el comercio, continúan los estudios prospectivos para evaluar los riesgos y beneficios de la terapéutica anticoncepcional.

Es conocido que la amenorrea fisiológica de la lactancia está asociada a modificaciones en los niveles de prolactina y oxitocina y a las β-endorfinas hipotalámicas, por lo cual la investigación utilizó agentes dopaminérgicos y opioides endógenos, como la β-endorfina o la β-encefalina.

Aunque el condón constituye el anticonceptivo más difundido en el hombre, la supresión de la función endocrina sin afectar la androgénica sería una meta

descable en la regulación de la fertilidad. Más de 100 estudios en 1200 voluntarios han sido publicados al respecto. Los agonistas de la LH-RH en altas dosis conducen a una disminución de las gonadotrofinas seguida de cesación de la espermatogénesis, pero también de la síntesis de testosterona. Los niveles de ésta última deben ser reemplazados para mantener la androgenicidad, la libido, los caracteres sexuales masculinos, el anabolismo proteico, el metabolismo óseo y la hematopoyesis.

Se han ensayado preparaciones con testosterona sola o con progesterona o danazol o progestágenos o antiandrógenos. También se están estudiando ésteres de testosterona de acción duradera, testosterona incorporada en microesferas biodegradables y preparaciones que interfieren en la captación espermática.

Los péptidos y neuropéptidos que controlan los mecanismos de regulación endocrina de la gametogénesis están siendo investigados para demostrar su acción anticonceptiva. No se descartan las posibilidades que brinda la inmunología y se están ensayando anticuerpos antiespermáticos capaces de producir aglutinación, citólisis o fagocitosis de los espermatozoides.

Con respecto a la esterilización quirúrgica, los estudios aportan al desarrollo de una metodología que sea permanente pero reversible por el gran número de parejas que se divorcian.

ASPECTOS ETICOS, LEGALES Y RELIGIOSOS DE LOS METODOS ANTICONCEPTIVOS

En la República Argentina, según datos de 1980, la mujer tiene, al finalizar su ciclo sexual reproductivo, un promedio de 2,9 hijos. No caben dudas que si esto ocurre así es porque en alguna forma las parejas realizan prácticas de anticoncepción para evitar los embarazos no deseados. Ya hemos mencionado que el aborto es un hecho lamentable que debe ser evitado con una correcta información y educación sexual por parte de la comunidad responsable (padres, maestros, profesionales de la salud, etc.) y con asistencia médica especializada. Si esta información no se da correctamente en centros de asistencia competentes, la población seguirá ignorando estas alternativas y manejándose con mala información proveniente de revistas u otros medios de difusión; ejemplo de ello es la automedicación hormonal, con todos los riesgos que esto implica.

En nuestro país hubo acciones legislativas tendientes a promover y desarrollar centros de asesoramiento profesional en el área de planificación familiar, (proyecto de ley D. 2293/1986).

Por otra parte, el decreto del Poder Ejecutivo Nacional N° 2274/1986 (derogando el decreto N° 659/1974) promueve acciones tendientes a mejorar la salud de la madre y el niño y tiende a desarrollar la familia en su carácter de célula básica de la sociedad.

Enumerados los diversos recursos para impedir la procreación, creemos conveniente, dada la índole del tema, exponer breves consideraciones de orden ético, ya que si todos los actos médicos deben estar sometidos a la ley moral, muy especialmente lo han de estar aquellos que influyen sobre las fuentes de la vida.

El enfoque del problema es el mismo, sea desde el punto de vista religioso o desde el del derecho natural, porque en estas circunstancias el primero se basa directamente en el segundo.

Las funciones de cada uno de los aparatos o sistemas que constituyen el individuo tienen una finalidad que, en su conjunto, conduce a la preservación de la vida, en su defensa a la perpetuación de la especie, etc. Numerosos impulsos determinan su cumplimiento que, cuando no se realiza, produce tensiones que ocasionan sensaciones desagradables, en cambio, su ejecución se acompaña de placer. De acuerdo con el derecho natural, cualquier procedimiento o maniobra destinada a obtener la sensación placentera pero que al mismo tiempo impida el cumplimiento de la finalidad que ella promueve, es un fraude cometido a la naturaleza.

La finalidad que persigue el acto sexual es la procreación. De ahí que, cuando se busca mantener el placer sexual y simultáneamente liberarse de sus consecuencias, interponiendo obstáculos o modificando la normal realización del acto, se atenta contra el derecho natural. Desde este punto de vista, el fin, aunque sea bueno, no justifica los recursos empleados si ellos no lo son. En cambio, no sucede así cuando, como resultado de una intervención quirúrgica sobre alguna parte del aparato genital enfermo, se esteriliza secundariamente a la paciente (consecuencia no buscada).

La limitación de la natalidad, aunque tiene sus indicaciones médicas, se debe resolver, en último término, en el ámbito de la conciencia de los componentes del matrimonio.

El consejo sobre la técnica a seguir, así como su aceptación, dependerán de la posición filosófico-religiosa del médico y de la pareja.

Hormonoterapia

32

DIRECTIVAS GENERALES PARA SU EMPLEO

El notable adelanto en los conocimientos de las sustancias hormonales obliga conocer algunas de las directivas generales sobre terapéutica con hormonas.

- 1) Los esteroides producidos en el organismo no son utilizados para uso terapéutico, salvo excepciones. Sus acciones rápidas por la degradación hepática llevaron a la introducción de modificaciones químicas para obviar este inconveniente.
- 2) Diversas endocrinopatías no necesitan tratamientos hormonales porque obedecen a causas de orden general que deben ser corregidas.
- 3) Existen trastornos en los que las hormonas se producen en menor cantidad y otros en los que hay hiperproducción.
- 4) Se observa un constante desplazamiento del equilibrio hormonal; la menor producción de una hormona o de un grupo de hormonas condiciona un aumento de otras.
- 5) Es de fundamental importancia establecer una diferencia entre los trastornos cuya causa radica en las glándulas periféricas y aquellos casos que son de origen central.
- 6) El equilibrio hormonal puede alterarse por fallas en el mecanismo de degradación hormonal hepática.
- 7) Las alteraciones del ciclo menstrual pueden no ser de carácter endocrino, sino defectos o fallas de los receptores periféricos, aun con valores hormonales normales (por ejemplo: tuberculosis endometrial, sinequias uterinas).
- 8) Las alteraciones funcionales de carácter ginecológico no son siempre entidades patológicas definidas, sino síntomas de otras endocrinopatías (tumor suprarrenal, hipertiroidismo, etcétera).
- 9) Los mecanismos de interrelación hipotálamo-hipófiso-gonadal pueden verse seriamente afectados por trastornos psicológicos, como sucede en las amenorreas psicogénas, o por influencias climáticas o medicamentosas (anticonceptivos anovulatorios, sulpirida, etcétera).

10) No se deben esperar respuestas idénticas con esquemas terapéuticos iguales en ginecopatías aun bien definidas. Las reacciones inusitadas ováricas por tratamiento gonadotrófico son un ejemplo. Téngase en cuenta que la respuesta de la mujer no es similar a la proyectada en animales de experimentación.

- 11) Existen posibilidades de remisiones y curaciones espontáneas de trastornos hormonales.
- 12) La terapéutica de sustitución no logra una curación definitiva.

El funcionamiento del aparato genital depende de sutiles interacciones hormonales; de ahí que a menudo deba recurrirse a la hormonoterapia para solucionar variados y a veces complejos problemas fisiopatológicos.

A continuación expondremos como orientación los esquemas terapéuticos que se emplean corrientemente en el tratamiento de diversos trastornos hormonales o neurohormonales.

HORMONA DE LIBERACION

El Gn RH hipotalámico es una neurohormona producida en el núcleo arcuato del hipotálamo y desde allí conducida a la hipófisis, por el sistema porta hipotálamo-hipofisario.

Se trata de un decapéptido aislado en 1971 por Schally y col., cuya secreción se produce en pulsos de duración y frecuencia variable. La diferencia en la pulsatividad del Gn RH hipotalámico (amplitud y frecuencia), condiciona a nivel hipofisario la liberación de una u otra gonadotrofina.

La modificación en la secuencia de aminoácidos de este decapéptido ha hecho posible la aparición de análogos agonistas o antagonistas del Gn RH.

Indicaciones

Se utiliza con fines terapéuticos sólo en casos de hipogonadismo de origen hipotalámico, como el déficit congénito de Gn RH, con o sin anosmia (Síndrome de Kallman), donde se utiliza en forma pulsátil, mediante bomba de infusión. Con fines diagnósticos se indica para evaluar:

Reserva hipofisaria.
Patología tumoral hipotálamo-hipofisaria.
Amenorreas hipogonadotróficas.
Hipogonadismos masculino o femenino.
Pubertad precoz o retrasada.

Prueba funcional

En la prueba de sobrecarga se administran 100 microgramos (μg) de LH RH (Luteoliberina R) por vía endovenosa, y se evalúa la variación del nivel sérico de las gonadotrofinas antes y después de la infusión. (Basal 30' y 60'.) Esta prueba, en forma fisiológica, tiene respuesta diferente en el período prepuberal.

Mientras que en el estado prepuberal existe mayor liberación de FSH que de LH, en el período puberal o respuesta adulta, luego del Gn RH, se triplica el valor basal de LH, y se duplica el de FSH.

Análogos del Gn RH

Como fue mencionado, la modificación de la estructura del Gn RH permitió obtener análogos antagonistas superpotentes, con actividad biológica mayor que la hormona natural.

Estos compuestos presentan una acción estimulante inicial (mecanismo de *Flare-up*) que provoca una brusca liberación gonadotrófica y una acción in-

hibitoria posterior (con la administración sostenida) por desensibilización hipofisaria (mecanismo de *down regulation*) o de agotamiento de la reserva hipofisaria.

Indicaciones

Los análogos del Gn RH suelen utilizarse por su mecanismo inhibitorio sobre la secreción gonadotrófica, en el tratamiento de la endometrosis y en la pubertad precoz.

En estas entidades se utilizan análogos de depósito (acetato de leuprolide 7,5 o 3,75), en dosis única mensual, por vía intramuscular.

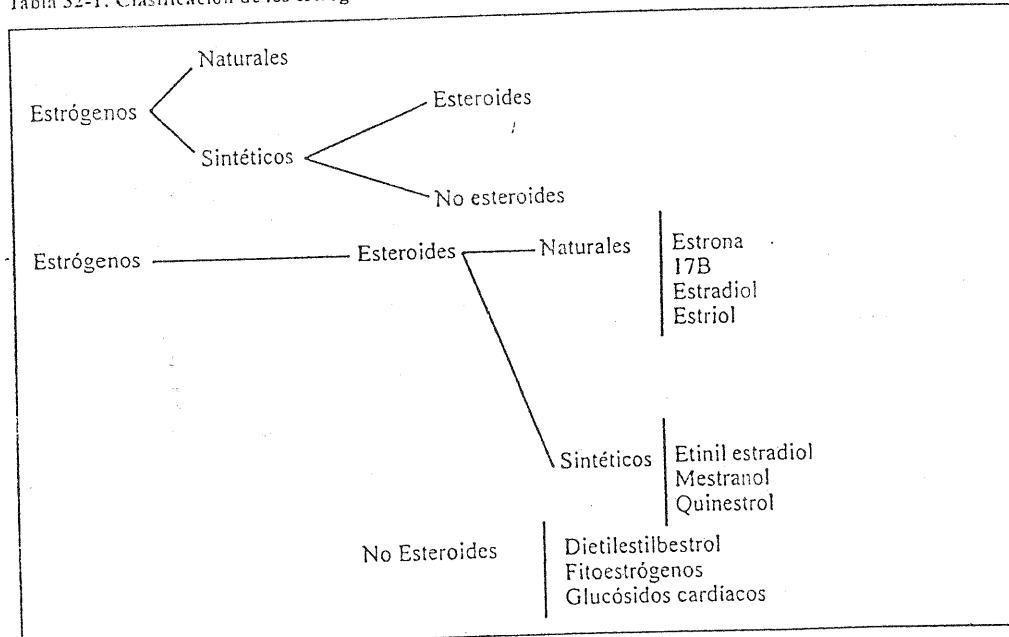
Otra importante indicación de los análogos es en protocolos de inducción de ovulación para fertilización asistida, para evitar el pico de LH endógeno (protocolos largo, corto y ultracorto).

ESTROGENOS

Los estrógenos son sustancias capaces de provocar el estro o celo en animales de experimentación, y de producir en la mujer las modificaciones características de la fase proliferativa.

Todos los estrógenos derivan del estrano (18 C). La biosíntesis de los estrógenos parte del colesterol,

Tabla 32-1. Clasificación de los estrógenos



que por acción de las enzimas 20 hidroxilasa y 20-22 desmolasa se convierte en pregnenolona.

La pregnenolona en el ovario puede seguir dos vías alternativas, la vía delta 4 y la vía delta 5.

Por la primera de ellas se formaran estrógenos usando como precursores a la 17 hidroxiprogesterona y progesterona.

Por la segunda, vía delta 5, se sintetizan estrógenos utilizando precursores androgénicos.

La principal fuente androgénica es la androstenediona. De los 3 estrógenos principales, el 17B estradiol es el más importante.

Las fuentes productoras de estrógenos son el ovario, la suprarrenal y la conversión periférica de precursores androgénicos.

En el ovario, la mayor producción ocurre en las células granulosas por aromatización de andrógenos producidos en las células tecales.

Los estrógenos circulan a nivel plasmático en forma libre, o unidos a proteínas ligadoras o a la albúmina. La mayor proporción se halla unida a proteínas, de las cuales la SHBG (Steroid Hormone Binding Globuline / Globulina Transportadora de Esteroides Sexuales) liga aproximadamente el 80% de los estrógenos circulantes.

PREPARADOS ESTROGENICOS. DOSIS

Estrógenos Naturales

El 17 β estradiol, poco activo por vía oral, ya que se absorbe escasamente por intestino y se inactiva a nivel hepático.

La actividad oral aumenta por proceso de micronización. La dosis oral/día de estradiol micronizado es de 1-2 mg.

Los estrógenos conjugados (ECE) se obtienen de orina de yeguas embarazadas.

Estrógenos conjugados equinos

Consisten en una mezcla de:

ECE Estrona
Equilina
Dehidroequilina, etcétera

El principal compuesto es el sulfato de estrona.

Los estrógenos naturales no se utilizan en anticonceptivos orales, por la necesidad de dosis elevadas.

Estrógenos sintéticos

La secreción del grupo metilo en porción del C 17, produce el etinil estradiol (17 etinil 17B estradiol).

Es el estrógeno más activo por vía oral (100 veces más que el 17 β estradiol). Por adición de 2 grupos metilo se forma el mestranol, menos potente que el etinil estradiol.

Estos dos compuestos son los únicos estrógenos utilizados en los anticonceptivos orales.

El quinestrol (ciclopentil éter de etinil estradiol) tiene mayor actividad biológica y efecto más prolongado que el etinil estradiol. Se deposita en tejido adiposo del que se libera lentamente. Se utiliza como píldora anticonceptiva única mensual.

Preparados inyectables

La esterificación del estradiol con ácidos grasos, produce compuestos con acción más prolongada.

Los más utilizados son el benzoato, el valerianato, y el ciclopentil propianato de estradiol.

Sistemas transdérmicos

La absorción transdérmica de estrógenos ha incorporado una nueva forma de administración, utilizando fundamentalmente como terapia hormonal de reemplazo en el climaterio.

La administración por esta vía tiene la ventaja de evitar el pasaje hepático de metabolización e inactivación de estrógenos.

Las dos alternativas en uso son en forma de parches o en gel.

PROGESTAGENOS

Son compuestos que reproducen las acciones biológicas de la progesterona y que a nivel de endometrio son capaces de provocar la transformación secretora del mismo, previamente proliferado por estrógenos.

La progesterona presenta un núcleo pregnano (de 21 C) similar al de los mineralo y glucocorticoides, con dos grupos cetona, en C 3 y 20.

La biosíntesis de progesterona tiene dos vías alternativas, a partir de la pregnenolona.

La vía delta 4 por acción de la enzima 4-5 isomerasa y 3 β -ol-dehidrogenasa, y por conversión directa de pregnenolona vía final a androstenediona.

A nivel ovárico, la progesterona es producida por el cuerpo lúteo. La secreción comienza antes del pico ovulatorio y su nivel máximo alrededor del día 21-22 del ciclo.

Se ha comprobado que la síntesis de progesterona por el cuerpo lúteo está mediada por el efecto estimulante de la LH.

Durante la gestación, la HCG producida por el trofoblasto ejerce el efecto estimulador sobre el cuerpo lúteo.

ACCIONES DE LA PROGESTERONA

Sobre el endometrio

La progesterona es la responsable de los cambios secretores en endometrio previamente preparado por estrógenos.

Sobre las glándulas, hace que las mismas se vuelvan tortuosas, con dilatación de su luz, aparición de arteriolas espiraladas y vacuola subnuclear en el citoplasma, mientras que sobre la estroma se presenta laxa y edematosas.

A diferencia de la progesterona, los noresteroides provocan a nivel glandular menor número de las mismas y menos secreción glandular, mientras que sobre la estroma se observa un marcado incremento de la misma con edeina y decidualización, dando una imagen de secreción incompleta, de lo que resulta un "endometrio disociado".

Sobre el miometrio

Inhibe la contractilidad uterina, disminuye el K^+ intracelular y aumenta la concentración de Na^+ .

Sobre las mamas

La progesterona contribuye al desarrollo de los lobulillos y acinos.

Acción termogénica

Provoca aumento de la temperatura basal en la segunda mitad del ciclo, por acción sobre los centros termorreguladores.

Acción metabólica

Presenta acción antialdosterona, por lo que actúa como hormona natriurética al retener potasio y aumentar la excreción renal de sodio y agua.

Dosis de secreción

Es aquella dosis necesaria para producir los cambios secretores del endometrio previamente proliferado por los estrógenos.

La dosis de secreción es:

- Progesterona oleosa: 200 mg.
- Medroxiprogesterona: 100-200 mg.
- Acetato de medroxiprogesterona: 100 mg.

Dosis de disgregación: Prueba de progesterona

La dosis de disgregación es la necesaria para disgregar el endometrio, usualmente denominada "Prueba de Progesterona".

La dosis es:

- Progesterona oleosa 50-100 mg.
- Medroxiprogesterona: 50 mg.

Preparados. Vías de administración. Dosis**A.- Progestágenos naturales**

La progesterona es el gestágeno natural, y de la misma se obtienen algunos gestágenos artificiales.

Por el proceso de micronización se obtienen compuestos activos por vía oral.

La dosis de progesterona micronizada es de 300-600 mg diarios.

Por vía parenteral se encuentran los preparados obtenidos por esterificación, que le confieren acción y efecto prolongado.

Dentro de los mismos se encuentran el caproato, acetato y enantato de 17 hidroxiprogesterona.

B.- Progestágenos sintéticos

Se pueden distinguir dos grandes grupos:

- 1) Derivados de la progesterona.
- 2) Derivados de la testosterona.

1) Derivados de la progesterona

Se obtienen por acetilación del grupo 17, de la 17 hidroxiprogesterona. Presentan un núcleo pregnano de 21 átomos de carbono.

En este grupo se pueden considerar los siguientes compuestos:

Derivados del pregnano:

- Acetato de clormadinona.
- Acetato de ciproterona.
- Acetato de medroxiprogesterona.
- Megestrol.

La clormadinona y el megestrol, activos por vía oral, han sido utilizados combinados con estrógenos en algunos anticonceptivos orales.

Los más utilizados en este grupo son la medroxiprogesterona y la ciproterona.

La primera, gestágeno activo por vía oral, se utiliza como prueba de progesterona oral y para contrarrestar el efecto de los estrógenos sobre el endometrio.

El acetato de ciproterona merece especial atención ya que posee, además de su acción gestágena, actividad antigonadotrófica y antiandrogénica, al competir por el receptor androgénico con los andrógenos.

Esta última acción ha sido utilizada combinada con estrógenos en el tratamiento del hirsutismo e hiperaldrogenismo ovárico.

La medroxiprogesterona también se utiliza en forma de depósito por vía parenteral.

2) Derivados de la testosterona

Por eliminación del C 19 de la testosterona, se obtienen compuestos con importante actividad ges-

tágena. Por esta razón también se denominan 19-nor derivados de la testosterona.

Dentro de este grupo podemos distinguir dos subgrupos:

- a) Derivados del anillo estrano.
- b) Derivados del gonano.

a) Derivados del estrano

Entre ellos podemos distinguir:

- Acetato de noretisterona.
- Noretinodrel.
- Linestrenol.

Estos preparados mantienen cierta actividad androgénica, por lo que pueden presentar algunos efectos indeseables (aumento de vello, seborrea, acné, etcétera).

El más utilizado es el acetato de noretisterona activo por vía oral, cuya dosis diaria es de 10 mg.

b) Derivados del gonano

Por sustitución del grupo metilo del estrano en carbono 17, por un carbono etilo, se obtienen preparados con menor actividad androgénica.

Dentro de este grupo podemos mencionar:

- Norgestrel.
- Levonorgestrel
- Desogestrel.
- Gestodeno.

Estos compuestos son los más utilizados en la actualidad, en la mayoría de los preparados anticonceptivos activos por vía oral.

PRODUCTOS NO HORMONALES DE ACCIÓN ENDOCRINA PARTICULAR

Citrato de clomifeno

Cada comprimido contiene 50 mg. Se utiliza como antiestrógeno inductor de la ovulación.

Posología: Esterilidad y/o amenorrea por anovulación.

Administrar 1 o 2 comprimidos por día durante 5 días, a partir del 5º día del ciclo. En el sexo masculino se utiliza como estimulante de la espermatogénesis.

Bromocriptina

Cada comprimido contiene bromocriptina 2,5 mg.

Es un inhibidor de la secreción de prolactina. Estimulante de los receptores de la dopamina.

Debe ser administrado con las comidas, y la dosis depende de la indicación.

Lisurida

Es un agonista de la dopamina, por lo que constituye un inhibidor de la prolactina.

Indicaciones:

Es útil como inhibidor de la lactancia y para mejo-

rar la mastalgia o displasia mamaria, así como también para la tensión premenstrual.

Amenorrea ocasionada por hiperprolactinemia, acromegalía.

Posología:

Las tabletas de 0,2 mg de hidrogenmaleato de lisurida deben administrarse durante las comidas, y con dosis progresivas, excepto para inhibir la lactancia.

En la ablactación primaria se inicia luego del parto o aborto, dentro de las 24 horas, 1 tableta 2 o 3 veces por día, durante 7-14 días.

En mastalgia y/o tensión premenstrual puede comenzarse con 1/2 tableta por la noche y a partir del día 30 un comprimido por día, durante varios ciclos.

En adenomas hipofisarios solo o asociado a la cirugía (ver Hiperprolactinemia).

Efectos secundarios

Cuando se administra lisurida en dosis elevadas o sin algún tipo de comida, pueden presentarse mareos, náuseas, astenia, cefalea, hipotensión; en esas circunstancias puede reducirse la dosis.

Cabergolina

Para prevención de la lactancia se utiliza 1 mg como única dosis, y para supresión de la misma, 0,25 mg 2 veces por día, durante 2 días.

En la hiperprolactinemia la dosis recomendada de cabergolina es de 0,5 mg por semana, aunque la dosis puede variar entre 0,25 y 2 mg por semana en 1 o 2 tomas.

ESQUEMAS DE TERAPEUTICA HORMONAL

Antes de proceder a la hormonoterapia se deben tomar los recaudos necesarios para su ajustada aplicación, cuyas directivas generales son:

- a) Evaluar correctamente el trastorno endocrino.
- b) Elección justa del preparado hormonal.
- c) Conocer la dosis parcial o total por administrar.
- d) Emplear la vía de administración correcta.
- e) Adecuación del momento de su indicación e iniciación.
- f) Cabal conocimiento de la acción del preparado que se utilizará y la iatrogenia que se puede cometer.

De acuerdo con los objetivos buscados, la hormonoterapia será:

- a) Sustitutiva: disgenesia gonadal, castración quirúrgica, etcétera.
- b) Estimulante: ciclo monofásico (gonadotrofinas), etcétera.
- c) Inhibitoria: anticoncepción.
- d) Coadyuvante: efectos aditivos en la terapia del cáncer mamario o endometrio.

INDICACIONES DE LA TERAPIA HORMONAL

Las agruparemos considerando las épocas de la vida sexual de la mujer y sus contingencias, o sea durante:

- A) niñez y adolescencia.
- B) madurez sexual.
- C) gravidez y puerperio.
- D) climaterio.
- E) en patologías diversas.

A) Terapéutica en la niñez y adolescencia

- a) Pubertad precoz.
- b) Pubertad tardía (o retraso puberal).
- c) Anomalías del ciclo.
- d) Ciclo monofásico.

a) Pubertad precoz

El tratamiento de este proceso debe indicarse cuando se ha establecido el diagnóstico correcto, descartando la existencia de un tumor en la región hipotálamo-hipofisaria, corteza suprarrenal u ovario, y en tal caso se llevará a cabo la cirugía correspondiente.

En la pubertad precoz, funcional o idiopática, se administra como tratamiento médico:

- 1) Acetato de medroxiprogesterona.
- 2) Acetato de ciproterona.
- 3) Análogos del LH-RH.

b) Pubertad tardía. Retraso puberal.

(Ver capítulo 4)

c) Anomalías del ciclo.

(Ver capítulo 6)

d) Ciclo monofásico.

(Ver capítulo 7)

B) Terapéutica durante la madurez sexual (tabla 32-2).

a) Alteraciones del ciclo bifásico

Hipomenorrea

Cuando no existe causa orgánica que lo justifique no requiere tratamiento médico. El intento de corregirla con la administración de estrógenos o progesterona no da buenos resultados.

En la hipoplásia uterina el uso de estrógenos y gestágenos puede conseguir proliferación del endometrio, así como un crecimiento del útero.

Podrán utilizarse estrógenos conjugados equinos, con dosis proliferativa de 2,5 mg/día durante 20 días, seguida por gestágenos durante 5 días (Medroxiprogesterona o acetato de noretisterona).

Hipermenorrea

El tratamiento de la hipermenorrea debe ser etiológico, ya que las causas pueden ser miomas uterinos,

hiperplasias, y carcinomas de endometrio, procesos inflamatorios pelvianos, etcétera.

Cuando se trata de una hipermenorrea idiopática, asociada o no a actividades de la contractilidad uterina, puede utilizarse tratamiento hormonal.

La administración de un compuesto estrogénico-gestágeno con alto contenido de estos últimos es útil pero es anovulatorio. La asociación de 11 grageas de 2 mg de valerenato de estradiol, y 10 que contienen 2 mg de valerenato de estradiol más 0,25 mg. de levonorgestrel, no es un anticonceptivo y es útil en la hipermenorrea. Se administra desde el 5º al 25º día del ciclo, durante varios ciclos, para luego evaluar los resultados.

Oligomenorrea

En numerosas circunstancias no es necesaria la administración de hormonas, principalmente en aquellas circunstancias en que la mujer no desea un embarazo. En los casos en que el interés resida en regularizar el intervalo entre las menstruaciones, pueden utilizarse estos esquemas:

1.- Combinación estroprogestinica (anticonceptivos orales).

2.- Progestágenos:

- a) acetato de medroxiprogesterona.
- b) acetato de noretisterona.

En aquellas situaciones en que se busca un embarazo, el tratamiento estará destinado a inducir la ovulación.

Esquemas utilizando citrato de clomifene, HMG, HCG, análogos de LH.RH. en dosis variables.

(Ver capítulo 7.)

Polimenorrea

Como en todas las alteraciones del ciclo, el tratamiento es etiológico (hipertiroidismo, hiperandrogenismo, endometrosis, etcétera.)

En el polimenorrea con fase lútea normal puede no necesitarse tratamiento hormonal, o bien retrasar la ovulación con la administración de benzoato de estradiol el 5º día del ciclo.

La polimenorrea con fase lútea acortada produce en algunos casos esterilidad por transformación inadecuada o incompleta del endometrio.

En pacientes sin deseos de fertilidad se utilizan los tratamientos sustitutivos:

1.- Progesterona natural 50-100 mg/día a partir del día 15 del ciclo, vía intramuscular.

2.- Progesterona micronizada 100 mg., 3 veces por día, del 15 al 25 día del ciclo, vía oral.

3.- Gestágenos sintéticos. Acetato de medroxiprogesterona 10 mg/día, del día 25 del ciclo, vía oral.

4.- Asociación hormonal bifásica de 2 mg de valerenato de estradiol, durante los primeros 11 días del ciclo, y en los 10 días siguientes asociada a 0,25 mg de levonorgestrel.

En pacientes con deseos de fertilidad, se deberán utilizar tratamientos estimulantes de la ovulación.

- 1.-Gonadotrofina coriónica humana (HCG), 2.500 dia por medio, a partir del día 16 del ciclo, o 5.000 a 10.000, en el pico ovulatorio. Vía intramuscular.
- 2.-Citrato de clomifene 50 mg/dia del día 5 al 10 del ciclo, solo o asociado
- 3.-Esquemas combinados gonadotrofinas HMG+ HCG.
- 4.-FSH pura asociada a HMG y HCG.

Hemorragia premenstrual

Esta hemorragia, escasa, que suele durar varios días, descartada la causa orgánica,cede por lo general con la administración de estrógenos-gestágenos asociados: etinil estradiol 0,01 mg con acetato de noretisterona 2 mg por vía bucal.

Se ingieren dos comprimidos diarios desde el día 22 hasta el 26 del ciclo. Pueden emplearse, además, asociación de valerianato de estradiol más levonorlestrel, así como gestágenos solos.

Hemorragia posmenstrual

Provocada por un desprendimiento irregular del endometrio. Se prescribe una asociación estrógeno-gestágeno, en dosis de 2 o 3 comprimidos diarios,

Tabla 32-2. Terapéutica durante la madurez sexual.
En la época reproductiva

a) Alteraciones del ciclo

Bifásico.	Hipomenorrea. Hipermenorrea. Oligomenorrea. Polimenorrea. Hemorragia premenstrual. Hemorragia posmenstrual. Hemorragia ovulatoria.
-----------	--

b) Trastornos durante el ciclo.

Dismenorrea dolorosa. Tensión premenstrual.
--

c) Modificaciones de la fecha de aparición menstrual.

Adelanto de la menstruación. Atraso de la menstruación.
--

d) Inducción de la ovulación.

Citrato de clomifene. Gonadotrofinas.
--

e) Inhibición de la ovulación

f) Hipoplasia uterina g) Metrorragia por trastornos hormonales h) Hirsutismo
--

durante una semana, comenzando el tratamiento 4 o 5 días antes de la menstruación esperada.

Hemorragia ovulatoria.

Habitualmente no tiene carácter patológico y no requiere tratamiento hormonal.

b) Trastornos durante el ciclo

1) Dismenorrea dolorosa. (*Menalgia, algomenorrea, etc.*)

Se dispone hoy de tratamientos no hormonales muy efectivos, que consisten en inhibir la síntesis de prostaglandinas endometriales, causantes de la hipercontractilidad de la fibra mioendometrial.

Si la menalgia se acompaña de hipermenorrea, es conveniente suprimir la ovulación (y con ella el dolor), mediante ovulistáticos administrados desde el 5º al 25º día del ciclo. Este tratamiento debe repetirse en ciclos sucesivos.

2) Tensión premenstrual

Para el tratamiento de este trastorno se proponen esquemas de asociación de estrógenos y gestágenos, desde el día 15 al 24 del ciclo.

Cuando el edema está presente, es útil indicar diuréticos, especialmente la espironolactona.

La terapia con inhibidores de la prolactina está indicada cuando la tensión premenstrual es debida a una hiperprolactinemia, en cuyo caso puede administrarse:

- 1.- Bromocriptina (agonista de la dopamina).
- 2.- Lisurida (agonista de la dopamina).

El tratamiento se comienza el 14º día del ciclo, con media tableta por la noche, siempre con alguna comida.

Los inhibidores de la prolactina deben administrarse durante algunos ciclos para evaluar los resultados al suspender la medicación.

El tratamiento debe contemplar la necesidad de ansiolíticos y/o consulta con el especialista, si existen problemas psicológicos.

c) Modificación de la fecha de aparición menstrual

1) Adelanto de la menstruación

Circunstancialmente, por diversos motivos (intervención quirúrgica, viajes, competencias deportivas, etcétera), puede ser conveniente el adelanto menstrual.

Se emplean anticonceptivos u otra asociación de estrógenos-gestágenos entre el día 5 y 14 del ciclo.

2) Atraso de la menstruación

Motivos semejantes hacen recomendable el atraso menstrual. Se usa la asociación estrógeno-gestágeno. Debe comenzarse 3 o 4 días antes de la fecha prevista para la menstruación, y se continúa hasta 2 o 3 días antes de la fecha en que se desea que aparezca la menstruación.

d) Inducción de la ovulación

Citrato de clomifeno

El citrato de clomifeno es un antiestrógeno que actúa competitivamente con los estrógenos, bloquando el receptor estrogénico en todos los sitios donde actúan los estrógenos, desde el hipotálamo hasta la vagina.

La dosis usual es de 50-100 mg administrados desde el 5º al 10º día del ciclo.

Puede utilizarse solo o asociado a HCG, para provocar el pico ovulatorio de LH.

También puede asociarse con gonadotrofinas de mujer menopáusica (HMG), con lo que se logra una carga exógena de gonadotrofinas, sucesiva a la descarga endógena, provocada por el clomifeno.

La tasa de ovulación con citrato de clomifeno es de alrededor del 60%, y la tasa de embarazos alrededor del 20-25%.

Gonadotrofinas

Las gonadotrofinas utilizadas en inducción de la ovulación son:

- 1.- La gonadotrofina menopáusica humana (HMG) que contiene:
75 UI de FSH y 80 UI de LH.
- 2.- La gonadotrofina coriónica (HCG).
- 3.- La FSH pura.

Actualmente, por acción de influencia genética, se han elaborado las llamadas gonadotrofinas recombinantes (HMG)

Las gonadotrofinas se utilizan en inducción de la ovulación en dosis diarias de 75-150 UI, con estricto control, mediante dosaje de estradiol rápido y monitoreo ovulatorio ecográfico, midiendo el crecimiento del tamaño folicular.

Se consideran folículos preovulatorios los que presentan un tamaño de 18-20 mm de diámetro, con un estradiol que oscila alrededor de los 200 pg por cada folículo.

e) Inhibición de la ovulación

Se indica en menalquias esenciales, en endometrosis, para regular los ciclos bifásicos y en la hipermenorrea, pero de manera preferente para la regulación de la fertilidad (Anticoncepción).

Para tal fin se emplea una asociación medicamentosa estrógeno-gestágeno que se administra en diversas formas.

Preparados monofásicos

Los progestágenos en bajas dosis producen un efecto anticonceptivo, pero no anovulatorio, ya que modifican el moco cervical, haciéndolo hostil a la penetración espermática, y alteran el endometrio, dificultando la anidación del huevo.

Los estrógenos con dosis suficiente pueden suprimir la actividad de la FSH (hormona foliculo estimulante) y de la LH. (hormona luteinizante), evitando el crecimiento folicular.

La asociación de estrógenos y gestágenos logran inhibir la ovulación. Pueden utilizarse:

1. *Gestodeno* 0,075 mg y 0,02 mg de etinil estradiol por gragea.
2. *Gestodeno* 0,075 mg y 0,03 mg de etinil estradiol por gragea.
3. *Gestodeno* 0,060 mg y 0,15 mg de etinil estradiol.
4. *Levonorgestrel* 0,15 mg y 0,03 mg de etinil estradiol por gragea.
Levonorgestrel 0,1 mg y 0,02 mg de etinil estradiol.
5. *Levonorgestrel* 0,25 mg y 0,05 mg de etinil estradiol por gragea.
6. *Norgestrel* 0,5 mg y 0,05 mg de etinil estradiol por gragea.
7. *Desogestrel* 0,150 mg y 0,03 mg de etinil estradiol por gragea.
8. *Desogestrel* 0,150 mg y 0,02 mg de etinil estradiol por gragea.
9. *Acetato ciproterona* 2 mg y 0,035 mg de etinil estradiol por gragea.

Posología

Los preparados se administran a partir del 1º día del ciclo (1º día de la menstruación), una gragea por día durante 21 días, a continuación se descansa 7 días y al 8º día se reanuda el tratamiento.

Preparados trifásicos

La administración de una preparación hormonal escalonada, en dosis reducida y equilibrada de estrógenos-gestágenos, es otra posibilidad para inhibir la ovulación.

Pueden utilizarse preparados que contienen 6 grageas de 0,05 mg de levonorgestrel y 0,03 mg de etinil estradiol. 5 grageas de 0,075 mg de levonorgestrel y 0,04 mg de etinil estradiol.

10 grageas de 0,125 mg de levonorgestrel y 0,03 mg de etinil estradiol.

Posología.

Se administra a partir del 5º día del ciclo durante 3 semanas, con 7 días de intervalo, donde se produce la menstruación.

Preparados inyectables

Un anticonceptivo hormonal inyectable mensual se administra el primer día del ciclo menstrual. Las inyecciones siguientes se administran cada 30 días (+ - 3 días); es decir como mínimo 27 y como máximo 33 días.

Cada ampolla contiene valerianato de estradiol 5 mg y enantato de noretisterona 50 mg.

Anticonceptivos orales "de emergencia"

Denominados de esta forma, son aquellos compuestos hormonales que previenen un embarazo no deseado, si han existido relaciones sexuales no protegidas. Contienen levonorgestrel y etinil estradiol. Cada envase contiene 4 grageas. Se administran 2 grageas por día, luego de una relación sexual.

f) Hipoplasia uterina

Seudoemburazo

El tratamiento consiste en la utilización continua de estrógenos y gestágenos, provocando un seudo-embarazo medicamentoso.

Para lograr el aumento de tamaño del útero se administra valerianato de estradiol, 10 mg (1 o 2 ampollas), más 250 mg de caproato de hidroxiprogesterona (1 ampolla), durante 3 meses aproximadamente.

Como gestágeno también puede utilizarse acetato de noretisterona, 10-20 mg/día.

Durante el tratamiento continuo no se produce la menstruación, la que se reanudará a las 4-6 semanas de interrumpido el tratamiento.

También se puede producir la seudogravidez recurriendo a solamente anovulatorios de uso corriente.

Se administra 1 comprimido diario durante la primera semana, 2 en la segunda, 3 en la tercera, y luego 4 comprimidos hasta la terminación del tratamiento, que puede durar de 3 a 6 meses.

Si se utilizan gestágenos se prescriben 5-10 mg de acetato de noretisterona, desde el 5º día del ciclo, durante 60 días.

En caso de hemorragia, la dosis se duplica o se prescriben comprimidos de una asociación estrógeno-gestágeno hasta que aquella cese, continuando luego con la medicación anterior.

Ciclo monofásico. Anovulación

Los planes terapéuticos varían según la edad de las pacientes.

- 1.- En mujeres jóvenes.
- 2.- En mujeres premenopáusicas (Ver capítulos respectivos).

g) Metrorragias por trastornos hormonales

Esquemas terapéuticos para

1.- Cohibir la hemorragia

Por ejemplo: etinil estradiol 0,01 mg, acetato de noretisterona 2 mg.

Administrar 3 comprimidos diarios, durante 10 días. La hemorragia se detiene a los 3 o 4 días, siempre que no sea de origen orgánico. Al final del tratamiento se produce una hemorragia por caída brusca de los niveles hormonales (raspado hormonal o médico).

Efectos similares se obtienen inyectando:

Benzoato de estradiol 10 mg y caproato de hidroxiprogesterona.

2.- Evitar las recidivas

Se administran estrógenos-gestágenos durante 10 o 20 días, y al suspender se obtiene una hemorragia por deprivación.

También pueden utilizarse anticonceptivos orales con el mismo fin.

h) Tratamiento del hirsutismo

El tratamiento del hirsutismo consiste en la supresión de la fuente productora del exceso de andrógenos, o en disminuir su actividad sobre la unidad pilosebácea.

A tal efecto podemos clasificar a los agentes utilizados para el tratamiento del hirsutismo de la siguiente forma:

A) Supresión ovárica:

- 1- Contraceptivos orales.
- 2- Análogos del Gn RH.
- 3- Medroxiprogesterona.

B) Supresión suprarrenal:

- 1- Corticoides.
- 2- Ketoconazol.

C) Bloqueantes periféricos: Antiandrógenos:

Por bloqueo del receptor	Ciproterona Espiranolactona Flutamida
-----------------------------	---

Por inhibición
de la 5 alfa
reductasa

Finasteride

A) Supresión de andrógenos ováricos

I-ACO (Anticonceptivos orales)

El uso de combinaciones de estrógenos y progestágenos en forma secuencial, suprime la esteroideogénesis ovárica y disminuye la producción de testosterona. Puede utilizarse cualquier combinación, incluso las nuevas píldoras con bajas dosis de estrógenos. Los estrógenos de las píldoras poseen 3 acciones fundamentales como efectos-beneficios:

Disminuye la secreción gonadotrófica y los niveles elevados de LH.

Aumenta la concentración de SHBG y por lo tanto disminuye los andrógenos libres.

Disminuye la producción de andrógenos ováricos.

2-medroxiprogesterona

La progesterona es uno de los primeros antiandrógenos conocidos.

La supresión gonadotrófica es menor que la de los estrógenos.

Suele utilizarse medroxiprogesterona de depósito con dosis de 150 mg vía IM cada 3 meses (Depo Provera).

3-análogos del Gn RH

La supresión de la función ovárica por el empleo de agonistas del Gn RH es una de las alternativas actuales para el tratamiento del hirsutismo de origen ovárico.

El empleo de agonistas de depósito (acetato de leuprolide) con una dosis mensual, lleva a un profundo estado hipoestrogénico y a la abolición de andrógenos ováricos.

Los síntomas de carencia estrogénica pueden yugularse con el uso combinado de ACO.

B) Supresión suprarrenal

1- Glucocorticoides

El uso de dexametasona o prednisona en el hiperandrogenismo adrenal es efectivo y específico.

Se utilizan dosis de 0,5 mg de dexametasona como dosis única diaria nocturna, para disminuir el pico nocturno de cortisol.

Este esquema también es de utilidad en los defectos congénitos (déficit de 21 OHLASA) como en la HSC.

2- Ketoconazol

Este agente antifúngico inhibe tanto la esteroideogénesis adrenal como ovárica. Su acción es interferir el citocromo P450, el cual es imprescindible para la esteroideogénesis. Se observa una disminución de los niveles de cortisol, de ahí que se usen en el síndrome de Cushing.

Para conseguir inhibir la esteroideogénesis se necesitan dosis muy elevadas, por lo que su uso como antiandrógeno es reducido debido a los efectos secundarios.

C) Bloqueantes periféricos

Antiandrógenos.

Los podemos dividir según el sitio donde actúan en:

1- Bloqueantes de la unión de la dihidrotestosterona (DHT) al receptor. Dentro de estos podemos mencionar:

Ciproterona-Espironolactona-Flutamida.

2- Por inhibición de la 5 alfa reductasa: Finasteride.

Bloqueantes de la unión de DHT al receptor

Acetato de ciproterona

Posee propiedades gestágena, antiandrógena y anti-gonadotrófica. Inhibe competitivamente con la DHT por el receptor, pero además por su efecto antagonista reduce la secreción de andrógenos ováricos.

Se utilizan dosis elevadas (50 mg/día), aunque esta cantidad no es la convencionalmente utilizada, y los compuestos con 10 mg de ciproterona son efectivos. También existen formas combinadas con etinilestradiol a dosis bajas (35 mg), en forma de anticonceptivos con sólo 2 mg de ciproterona.

Espironolactona

Este compuesto utilizado tradicionalmente como diurético inhibidor de la aldosterona, presenta notable similitud con la molécula de testosterona. Por lo tanto ocupa competitivamente los receptores de DHT. Además inhibe el citocromo P450. La actividad suele observarse luego de 3 meses de tratamiento. La dosis usual es de 100 mg/día. Como efecto colateral suele producir alteraciones del ciclo, que obligan al uso asociado de gestágenos.

Flutamida

Potente antiandrógeno no esteroide selectivo, sin actividad progestacional, estrogénica ni glucocorticoidea. Dosis usual 250 mg/día.

Inhibidor de la 5 alfa reductasa

Finasteride

Este nuevo agente inhibe la acción de la 5 alfa reductasa sobre la testosterona, disminuyendo los niveles de DHT y los metabólicos de la misma (3 alfa dioles). Este compuesto utilizado originariamente para el tratamiento del adenoma de próstata, posee acción antiandrógénica, por lo que suele ser

útil también en el tratamiento del hirsutismo. La dosis diaria es de 5 mg.

C) Terapéutica de las perturbaciones de la gestación y puerperio (tabla 32-3)

a- Amenaza de aborto

El objetivo es lograr que el embarazo continúe hasta el término.

Para ello se indica reposo en cama, antiespasmódicos. El tratamiento hormonal, si bien usual en la práctica, su fundamento es muy controvertido.

La progesterona oleosa 100 mg/día es muy utilizada, así como también la asociación de 250 mg de caproato de hidroxiprogesterona, más 5 mg de valerianato de estradiol.

En el aborto en curso, completo o no, no hay clara indicación de hormonoterapia.

El aborto habitual responde a causas genéticas, inmunológicas, infecciosas.

Tabla 32-3. Terapéutica de las perturbaciones de la gestación y puerperio

- a - Amenaza de aborto.
- b - Aborto. Inhibición de la lactancia.
- c - Endometritis posabortedo o posparto.

b- Inhibición de la lactancia

Se utilizan bromocriptina, lisurida y cabergolina. (Ver dosis en productos no hormonales de acción endocrina particular.)

c- Endometritis posabortedo o posparto.

Ver capítulo respectivo.

D) TERAPEUTICA EN EL CLIMATERIO

Es preferible la utilización de estrógenos naturales a baja dosis, asociados a la progesterona natural o progestágenos derivados de la 17 hidroxiprogesterona.

Estrógenos.

Vía oral:

- 17 β estradiol micronizado 2 mg/día.
- Valerianato de estradiol 2 mg/día.
- Estrógenos conjugados equinos 0,625 mg/día.
- Estriol 1.000 mg/día.

Vía parenteral:

- Estradiol transdérmico 0,05 mg/día (Parches).
- Estradiol percutáneo 1,5-3 mg/día (Gel).

Vía vaginal:

- Estriol
- Estrona
- Estrógenos conjugados equinos

En las vulvovaginitis, colpitis senil, se efectuará simultáneamente el tratamiento general asociado a tratamiento local con cremas estrogénicas.

Progestágenos

- Progesterona micronizada 200 mg/día.
- Acetato de medroxiprogesterona 5-10 mg/día.
- Acetato de noretisterona 1 mg/día.
- Norgestrel 0,075 mg/día.
- Proinmegestona 0,25 a 0,50 mg/día.

Tibolona

- Esteroides sintéticos derivados del noretinodrel. Dosis: 2,5 mg/día en forma continua. Este fármaco se comporta como estrógeno, progestágeno y andrógeno débil, por lo que no estimula el endometrio. No requiere asociar progesterona.

Es aceptado que la terapia hormonal de reemplazo disminuye o suprime las alteraciones neurovegetativas (sofocos, sudoración, insomnio, parestesias, etc.). Mejora los síntomas de atrofia urogenital y previene la osteoporosis y enfermedades cardiovasculares.

El riesgo oncológico de padecer cáncer de endometrio por la acción de los estrógenos ha sido ampliamente demostrado, así como también que su asociación con progestágenos anula ese riesgo.

La investigación busca encontrar una medicación que disminuya el riesgo de cáncer de mama; los denominados S.E.R.M.s (*Selective Estrogen Receptor Modulators*), Moduladores Selectivos de los Receptores Estrogénicos, constituyen una alternativa útil en la terapéutica del climaterio.

- El tamoxifeno (S.E.R.Ms de primera generación), tiene una acción antiestrogénica en cáncer de mama, pero es agonista parcial sobre el endometrio, lo que representa un inconveniente.
- Raloxifeno (S.E.R.Ms de segunda generación), por su acción agonista sobre el hueso y el metabolismo lipídico, y su acción antagonista sobre útero y mama, es una alternativa útil en el tratamiento del climaterio.

Se presenta en comprimidos de 60 mg.

La dosis recomendada es de 1 comprimido por día, en cualquier momento del día.

Es un derivado del benzotioseno que se puede clasificar como modulador de los receptores hormonales.

Raloxifeno se indica para la prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas, aunque también reduce la posibilidad de fracturas.

Está contraindicado en mujeres que están o pueden estar embarazadas, y en aquellas con antecedentes de tromboembolismo. Constituye una alternativa a los tratamientos con estrógenos y progestina, para aquellas mujeres que no quieren o no pueden tomar estrógenos.

Esquemas terapéuticos

Existen diversos esquemas que se adaptan a las necesidades de cada mujer:

- a) Estrógenos solos, continuos (pacientes histerectomizadas).
- b) Estrógenos cíclicos (21-25 días) y progestágenos cíclicos (10-14 días).
- c) Estrógenos continuos y progestágenos cíclicos.
- d) Estrógenos continuos y progestágenos estacionales (4 veces por año).
- e) Estrógenos continuos y progestágenos continuos.
- f) Tibolona.
- g) Raloxifeno

E) TRATAMIENTO EN OTRAS PATOLOGIAS

Endometrosis

Un tratamiento hormonal con ovulostáticos disminuye el efecto proliferativo de los estrógenos sobre los focos ectópicos del tejido endometrial, y por ese mecanismo mejoran los síntomas.

1.- Tratamiento cíclico

Se administra por vía bucal, una gragea por día del 5º al 24º del ciclo; se intercala una semana de descanso durante la cual se produce hemorragia por deprivación. Este tratamiento se repite por varios ciclos.

2.- Tratamiento continuo

Se emplean en este caso gestágenos en dosis alta, por un tiempo prolongado, 4-6 meses o más. Por ejemplo: acetato de noretisterona, 2-3 comprimidos diarios (10-15 mg).

Si en el curso del tratamiento se produce una metrorragia, se aumentará la dosis (20 mg).

Al concluir el tratamiento se produce una hemorragia por deprivación.

Danazol

Esteroides derivado de la etisterona. Se administra según el caso y la respuesta.

La dosis es de 200 a 800 mg/día (1 a 4 comprimidos) durante 3 a 6 meses, pudiendo prolongarse hasta 9 meses.

Al suspenderse la medicación reaparece la menstruación entre los 60 y 90 días. Posee efectos adversos como acné, seborrea, cambios en la voz, aumento de peso, etc., dependiendo de la dosis administrada.

Gestrinona

Es un 19 noresteroides.

Su administración es vía bucal.

La dosis es de 2,5 a 5 mg, 2 veces por semana, durante varios meses, dependiendo de la severidad de la endometrosis.

Análogos del LH. RH.

Una ampolla por mes durante no más de seis meses, por el riesgo de osteoporosis.

También son utilizados antagonistas de Gn RH con buenos resultados.

MASTALGIA

En la mastalgia o displasia mamaria puede utilizarse según la intensidad de los síntomas y signos que presenta, un tratamiento no hormonal o uno endocrino.

En este último caso, la hormonoterapia incluye el empleo de gestágenos, tamoxifeno, danazol, agentes dopamina-ergicos, como bromocriptina y lisuride.

a) Gestágenos

Puede utilizarse:

· Acetato de medroxiprogesterona.

Se administra 2 veces por día, durante 10 días desde el día 15º al 25º del ciclo. Se presenta en comprimidos de 10 mg.

· Acetato de noretisterona.

Se administra dos veces por día, durante 10 días, desde el 15º al 25º del ciclo.

Se presenta en comprimidos de 5 mg.

En ambos esquemas, los gestágenos se prescriben durante 2 o 3 ciclos para luego evaluar la respuesta.

b) Tamoxifeno

Es útil para aliviar la mastalgia, indicándose el fármaco con distintos esquemas. La dosis de 20 mg por día durante 10 días, a partir del día 15º del ciclo, es comúnmente utilizada aunque otros autores administran tamoxifeno desde el 5º al 25º día del ciclo, en dosis de 10 mg/día.

Como se aconseja para los gestágenos, la terapéutica se prolonga 2 o 3 ciclos para luego evaluar la tensión y el dolor mamario.

c) Danazol.

La dosis de 100-200 mg/día durante 3 meses, elimina las molestias mamarias en un alto porcentaje de mujeres con mastalgia o displasia mamaria.

La dosis se regula según la intensidad de los síntomas.

Deben tenerse en cuenta los efectos secundarios del danazol (acné, seborrea, aumento de peso, etcétera.).

d) Agentes dopaminiérgicos**Bromocriptina.**

La dosis habitual es de 1 o 2 comprimidos diarios (2,5-5 mg) durante 2 o 3 meses, comenzando con dosis inferiores para probar la tolerancia. Los efectos secundarios (hipotensión, náuseas, mareos, etc.) pueden disminuir al reducir la dosis de bromocriptina.

Lisurida

El tratamiento se comienza el día 14º del ciclo con media tableta por la noche, siempre durante las comidas, hasta que se presente la menstruación. En casos de mastalgia severa, se aumenta a 1 comprimido por día con el mismo esquema.

Luego de 2 o 3 ciclos se evalúa para comprobar si se continúa o no con el tratamiento.

TERAPEUTICA ADITIVA ENDOCRINA EN CARCINOMAS GENITO MAMARIOS**1. carcinoma de mama diseminado**

Los tratamientos sistémicos comprenden la hormonoterapia y quimioterapia. A la hora de seleccionar un tratamiento se considerarán principalmente cuatro variables:

- La paciente.
- El tumor.
- El patrón metastásico.
- Tratamientos previos.

Estas variables para la hormonoterapia pueden resumirse en:

- Pacientes posmenopáusicas.
- Metástasis no viscerales.
- Volumen del tumor intermedio.
- Largo tiempo libre de enfermedad.
- Tumores diferenciados.
- Receptores hormonales positivos.
- No compromiso vital a corto tiempo.

Tamoxifeno.

Este fármaco constituye la principal elección, siendo la dosis de 20 mg/día. La duración a la respuesta varía entre 6 y 18 meses.

Análogos del LH. RH.

Son péptidos de 8 o 10 aminoácidos, los cuales compiten con el receptor a nivel hipofisario de los mediadores de liberación hipotalámicos.

Sus efectos son similares a una castración.

Progestinicos.

Tanto el acetato de medroxiprogesterona (M.A.P.) como el acetato de megestrol, han probado ser eficaces. La dosis es de 400 mg/día y de 160 mg/día respectivamente.

Inhibidores de la aromatasa.**Aminoglutetimida.**

Esta droga disminuye la producción de estrógenos por bloqueo en la conversión de colesterol a pregnenolona, e inhibe la transformación de andrógenos a estrógenos por supresión extradrenal de las aromatasas.

La terapéutica inicial fue aminoglutetimida en dosis de 500 mg/día por vía bucal, en 2 tomas, más hidrocortisona en dosis de 100 mg/día durante los primeros 15 días. Se continúa con aminoglutetimida en dosis de 1000 mg/día en 4 tomas asociadas a hidrocortisona 40 mg en 2 tomas.

La aminoglutetimida a dosis más baja, 500 mg/día, no requiere de la sustitución de hidrocortisona porque funciona como inhibidor de aromatasas.

Anastrozole.

Constituye un inhibidor de la aromatasa. Para pacientes con cáncer de mama avanzado con enfermedad progresiva, luego de la terapia con tamoxifeno, es útil.

El anastrozole se presenta en tabletas de 1 mg, ha demostrado tener buena tolerancia. Las pacientes tratadas con anastrozole no requieren tratamiento con glucocorticoides.

Toremifeno.

Constituye un nuevo antiestrógeno indicado en el tratamiento del cáncer de mama de la mujer en la postmenopausia.

La dosis utilizada es de 1 comprimido por día (60mg) hasta progresión de la enfermedad.

Toremifeno bloquea el efecto de los estrógenos sobre la proliferación celular, efectos sobre los factores de crecimiento e inducción de apoptosis en células del cáncer de mama.

CANCER DE ENDOMETRIO

Luego del tratamiento primario puede ser empleada la hormonoterapia como adyuvante y/o en el cáncer de endometrio recidivado.

Las medicaciones utilizadas son:

1- Acetato de medroxiprogesterona 400 mg/IM/
semana

2- Acetato de medroxiprogesterona 150 mg/día

3- Acetato de megestrol 160 mg/día vía oral mantenidos
durante años.

4- Tamoxifeno 20 mg/día

En los casos de recidiva de cáncer de endometrio,
la medicación se continúa indefinidamente mientras
la respuesta es favorable.

PREPARADOS HORMONALES - NOMBRES COMERCIALES

Estrógenos

<i>Fórmula</i>		<i>Presentación</i>	<i>Nombre comercial</i>
Estrógenos conjugados	0,625 mg 1,250 mg	Comprimidos	PREMARIN ® John Wyeth
Estriol	1 mg 0,5 mg	Comprimidos Ovulos	ORGESTRIOL 1000 ® Organon
17 B Estradiol	2 mg	Comprimidos	RONFASE ® Pharmacia
Valerianato Estradiol	10 mg	Inyectable Ampollas	PROGYNON DEPOT ® Schering

Antiandrógenos

Acetato de ciproterona	10 mg 50 mg	Tabletas	ANDROCUR ® Schering
Androgenos			
Propianato Testosterona	25 mg	Ampollas	TESTOVIRON DEPOT ® Schering
Enantato Testosterona	110 mg		

Asociacion estropogestágenos, vía oral

<i>Fórmula</i>		<i>Presentación</i>		<i>Nombre comercial</i>
Estrógenos		Gestágenos		
11 grageas Valerianato Estradiol 2 mg				CICLOCUR ®
10 grageas Valerianato Estradiol 2 mg	Levonorgestrel 0,25 mg	Grageas	Schering	
11 grageas Valerianato Estradiol 2 mg				CLIMENE ®
10 grageas Valerianato Estradiol 2 mg	Acetato Ciproterona 1 mg	Grageas	Schering	
Ethinil Estradiol 0,01 mg	Acetato Noretisterona 2 mg	Grageas	PRIMOSISTON ® Schering	
Medroxiprogesterona 5 mg	17 b estradiol 2 mg			Comprim. FARLUDIOL ® Pharmacia

Anticoncepción. Terapéutica combinada.

<i>Fórmula</i>		<i>Presentación</i>	<i>Nombre comercial</i>
Estrógenos	Gestágenos		
Etinilestradiol 0,05 mg	Norgestrel 0,5 mg	21 grageas	EUGYNON ® Schering
Etinilestradiol 0,02 mg	Gestodeno 0,075 mg	21 grageas	FEMIANE ® Schering
Etinilestradiol 0,03 mg	Gestodeno 0,075 mg	21 grageas	GYNOVIN ® Schering
Etinilestradiol 0,03 mg	Levonorgestrel 0,15 mg	21 grageas	MICROGYNON ® Schering
Etinilestradiol 0,05 mg	Levonorgestrel 0,25 mg	21 grageas	NEOGYNON® Schering
Etinilestradiol 0,035 mg	Acetato ciproterona 2 mg	21 grageas	DIANE 35 ® Schering
Etinilestradiol 0,020 mg	Desogestrel 0,150 mg	21 comp.	MERCILON ® Organon
Etinilestradiol 0,03 mg	Gestodeno 0,075 mg	21 grageas	MINULET ® John Wyeth
Etinilestradiol 0,015 mg	Gestodeno 0,060 mg	28 grageas	SECRET 28 ® Elea
Etinilestradiol 0,015 mg	Gestodeno 0,060 mg	28 grageas	MIRELLE ® Schering
Etinilestradiol 0,015 mg	Gestodeno 0,060 mg	28 grageas	MINESSE ® John Wyeth
Valerianato Estradiol 5 mg	Enantato Noretisterona 50 mg	Ampollas	MESIGYNA ® Schering

Anticoncepción. Trifásicos

<i>Fórmula</i>		<i>Presentación</i>	<i>Nombre comercial</i>
Estrógenos	Gestágenos		
Etinilestradiol 0,035 mg.	Norgestimato 0,180 mg.	7 comp.blancos	TRIDETTE ® J. Wyeth
Etinilestradiol 0,035 mg.	Norgestimato 0,215 mg.	7 comp. celestes	
Etinilestradiol 0,035 mg.	Norgestimato 0,250 mg.	7 comp. azules	
Etinilestradiol 0,03 mg.	Levonorgestrel 0,05 mg.	6 grageas	TRIQUILAR ® Schering
Etinilestradiol 0,04 mg.	Levonorgestrel 0,075 mg.	5 grageas	
Etinilestradiol 0,05 mg.	Levonorgestrel 0,125 mg.	10 grageas	

Preparados que actúan estimulando,
inhibiendo o bloqueando la producción hormonal

Fórmula	Presentación	Nombre comercial
Citrato clomifeno 50 mg	Comprimidos	GENOSYN (K) Argentia
Bromocriptina 2,5 mg	Comprimidos	PARLODEL (K) Sandoz
Lisurida 0,2 mg	Comprimidos	DOPAGON ® Schering
Danazol 100 mg	Cápsulas	LADOGAL ® Sanofi winthrop
Gestrinona 2,5 mg	Cápsulas	NEMESTRAN ® Hoechst M. Roussel
Citrato tamoxifeno 10-20 mg	Comprimidos	NOLVADEX ® Zeneca farma
Citrato tamoxifeno 10-20 mg	Comprimidos	TAMOXIFENO ® Gador
Citrato tamoxifeno 10-20 mg	Comprimidos	DIEMON ® Pharmacia
Citrato toremifeno 88,50 mg	Comprimidos	FARESTON ® Schering Plough
Goserelin 3,6 mg	Implante estéril Inyectable	ZOLADEX ® Zeneca farma
Acetato leuprolida 3,75 mg	Ampolla Inyectable	LUPRON DEPOT ® Abbott

Gestágenos

Fórmula	Presentación	Nombre comercial
Acetato Noretisterona 5 mg	Comprimidos	PRIMOLUT NOR® Schering
Progesterona micronizada 100 mg	Cápsulas oral o vaginal	FASELUT ® I.C.N
Acetato Medroxiprogesterona 2,5 mg y 5 mg	Comprimidos	SUMIFEN ® Gador
Norgestrel 0,075 mg	Comprimidos	NORGEAL ® John Wyeth
Linestrenol 0,5 mg	Comprimidos	EXLUTON ® Organon
Progesterona Natural micronizada 100 mg	Cápsulas	UTROGESTAN ® Pharmacia
Progesterona Natural micronizada 100 mg	Cápsulas	PROGEST ® Elea
Progesterona Natural micronizada 100 mg	Cápsulas	FASELUT ® I.C.N.
Caproato Hidroxiprogesterona 500 mg	Ampollas	PROLUTON ® Schering
Caproato Gestonorona 100 mg	Ampollas	PRIMOSTAT ® Schering

Sistema terapéutico transdérmico (parches)

Estrógenos

<i>Fórmula</i>	<i>Presentación</i>	<i>Nombre comercial</i>
17 β Estradiol 2 mg	8 parches	GINEDISC 25 ® Schering
17 β Estradiol 4 mg	8 parches	GINEDISC 50 ® Schering
17 β Estradiol 8 mg	8 parches	GINEDISC 100 (K) Schering
17 β Estradiol 3,9 mg	parches	LINDISC ® Schering
17 β Estradiol	4 parches	CLIMADERM ® John Wyeth
17 β Estradiol 25-50-100 mg	parches	ESTRADERM MX ® Novartis
17 β Estradiol	parches	ESTRADERM TTS ® Novartis

Estro-progestágeno transdérmicos (parches)

17 β Estradiol+	parches	ESTRACOMB TTS ® Novartis
Acetato Noretisterona		
<i>Estrógenos percutáneo</i>		
17 β Estradiol 48 mg	gel	RONTAGEL ® Pharmacia

Estrógeno -progestágeno, inyectable

<i>Fórmula</i>	<i>Gestágenos</i>	<i>Nombre comercial</i>
<i>Estrógenos</i>		
Valerianato Estradiol 5 mg	Caproato Hidroxi-progesterona 250 mg	GRAVIBINAN ® Schering
Valerianato Estradiol 4 mg	Enantato Prasterona 200 mg	GYNODIAN DEPOT ® Schering
Benzoato Estradiol 10 mg	Caproato Hidroxi-progesterona 250 mg	PRIMOSISTON ® Schering

Inhibidor de aromatasas

<i>Fórmula</i>	<i>Presentación</i>	<i>Nombre comercial</i>
Anastrozole 1 mg	Comprimidos	ARIMIDEX ® Zeneca Farma
Aminoglutetimida 250 mg	Comprimidos	ORIMITEN ® Novartis

Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos S.E.R.Ms

<i>Fórmula</i>	<i>Presentación</i>	<i>Nombre comercial</i>
Tamoxifeno 10 mg	Comprimidos	DIEMON ® Pharmacia
Tamoxifeno 20 mg	Comprimidos	NOLVADEX "D" ® Zeneca Farma
Raloxifeno 60 mg	Comprimidos	EVISTA ® Eli Lilly

Acción tejido específica

<i>Fórmula</i>	<i>Presentación</i>	<i>Nombre comercial</i>
Tibolona 2,5 mg	Comprimidos	TIBOFEN ® Organon

Fitoestrogenos

<i>Fórmula</i>	<i>Presentación</i>	<i>Nombre comercial</i>
Cimicifuga racemosa	Comprimidos	MENOFEN ® Boehringer Inhelheim

33

Biología tumoral

Se entiende por Biología tumoral a la ciencia que estudia los mecanismos básicos que explican el comportamiento de una célula o de un tumor. Las fuentes de la información brindada por la biología tumoral pueden dividirse en dos grandes secciones, la llamada *básica* y la *clínica*. La primera se refiere a las experiencias realizadas a nivel subcelular o celular o en animales de experimentación tratando de generar modelos que expliquen los diferentes fenómenos tumorales; la segunda, en cambio, hace referencia a lo que se observa cotidianamente en los pacientes.

Ambas están estrechamente relacionadas y un número sustancial de profesionales reparten su tiempo en ambas disciplinas.

Las preguntas a las cuales se pretende responder son muchas, pero seleccionaremos las siguientes para el desarrollo de este capítulo:

1. ¿Qué es y cómo se origina un tumor maligno?
2. ¿Cómo funcionan los oncogenes?
3. ¿Cómo se producen las metástasis?
4. ¿En qué consiste la resistencia tumoral?
5. ¿En qué consisten los factores pronósticos de un tumor?
6. ¿Cuáles son los límites en la aplicación de estos conocimientos?

¿Qué es y cómo se origina un tumor maligno?

Para poder entender los mecanismos básicos por los cuales se origina un tumor y comprender su definición debemos retrotraernos a los primeros momentos del origen de la vida en nuestro planeta, pues desde entonces los mecanismos básicos de la supervivencia y la variación se mantienen prácticamente sin cambios y son comunes a todas las especies.

Según los cálculos más actualizados, hace cuatro mil millones de años aparecieron las primeras formas de vida en la atmósfera enrarecida de este planeta. Estas formas eran unicelulares y aún existen vestigios de sus primeras organizaciones, probablemente los restos fósiles más viejos que se conocen: los estromatolitos, formaciones calcáreas cuyo origen es la actividad biológica de las algas y bacterias hace tres mil o tres mil quinientos millones de años.

Desde entonces la vida ha evidenciado dos grandes tendencias: la conservación de la información

para los descendientes: capacidad clonogénica, y la posibilidad de generar pequeñas modificaciones que facilitan la adaptación a los diferentes ambientes: capacidad mutagénica; por supuesto que el término *capacidad* no hace referencia a un fenómeno volitivo, sino a la evidencia del fenómeno.

La organización pluricelular llevó a que la supervivencia del organismo se sustentara en la subordinación de cada célula a los mecanismos de regulación autocrinos, paracrinos, endocrinos, inmunológicos o nerviosos; nuevamente el término *subordinación* no hace referencia a un orden jerárquico determinado, y mucho menos a un sistema racional de orden, sino simplemente a la integración y las secuencias en las cuales se generan las modificaciones que permiten la supervivencia. Dentro de esta subordinación se inscribe un mecanismo adaptativo formidable que es la apoptosis celular, destinada a disparar una señal de suicidio celular cuando se genera un cambio que pone en peligro la supervivencia del organismo. Como veremos más adelante, éste es uno de los primeros mecanismos que se afectan en el origen de un tumor.

Los tumores se originan en células que han mutado y se han independizado de los controles del organismo, recuperando las capacidades primarias de los organismos unicelulares. Por ello puede definirse un tumor como un conjunto clonal de células indiferenciadas capaces de crecer autónomamente y dar lugar a metástasis; a esto debe agregarse que un número sustancial de tumores expresan una gran capacidad de resistencia por lo cual causan la muerte del paciente. Esto permite aproximarse a la complejidad del fenómeno tumoral tal como lo vemos diariamente en los pacientes.

Se entiende por clon (del griego klón: renuevo) a una estirpe celular, o serie de individuos pluricelulares nacidos de ésta, absolutamente homogéneos desde el punto de vista de su estructura genética; equivale a estirpe o raza pura.

La primer particularidad de este conjunto de células es que se han indiferenciado, recordando que el concepto de diferenciación está relacionado con la especialización. Forma y función se interrelacionan y la primera se adapta a la segunda o bien la segunda modifica a la primera, según el punto de vista que deseé sustentar; lo cierto es que en un organismo plu-

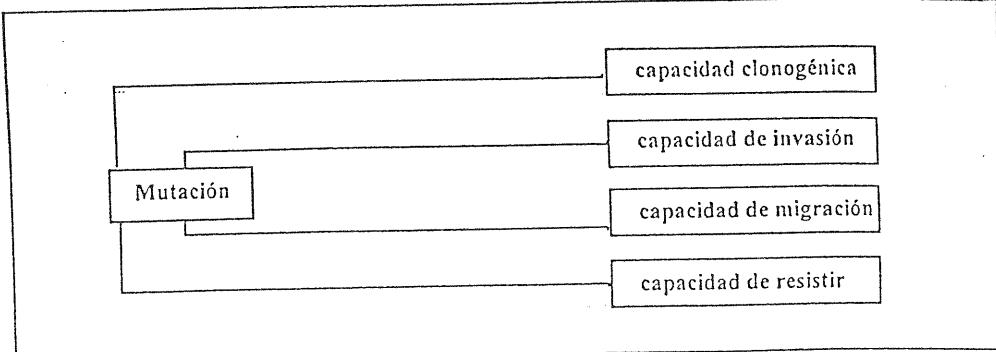


Fig. 33-1 Capacidades que caracterizan a una formación tumoral

celular, las formas de las células tienden a corresponder a funciones específicas y la diferenciación es el proceso en virtud del cual de una célula más o menos esférica, proceden todas las demás formas conocidas. Las células tumorales tienden a recuperar el aspecto de células redondeadas, y cuanto más indiferenciadas son, más tienden a adoptar estas formas; tanto es así que en algunos tumores es imposible identificar el tipo celular que lo originó y se los clasifica como tumores de células redondas.

La segunda particularidad es que crecen en forma autónoma, lo cual para el organismo significa anárquica; independizadas del control del organismo, no responden a ninguno de los mecanismos diseñados para regular el crecimiento celular. Hasta no hace mucho tiempo se consideraba que había células tan diferenciadas que habían perdido la capacidad de duplicarse, citándose como ejemplo paradigmático a las células del sistema nervioso; sin embargo los trabajos de Montalcini y colaboradores demostraron que incluso estas células son capaces de responder a estímulos de crecimiento. Algunas de estas señales de crecimiento celular se emplean rutinariamente en la clínica (p.ej.: los factores estimulantes de colonias hematopoyéticas y la eritropoyetina).

¿Por qué unas células responden a estos estímulos y otras no? La especificidad de respuesta parece estar relacionada con la especificidad de receptores, con la concentración de receptores en la membrana plasmática o con la concentración en el medio extracelular de cofactores autocrinos, paracrinos, yuxtacrinos o endocrinos.

Ahora bien, volviendo al problema del principio: ¿por qué y cómo se origina un tumor? A fuerza de ser sinceros debemos decir que el mecanismo íntimo del origen de un tumor permanece oculto en la mayoría de ellos, pero algunas cosas se han podido dilucidar.

El modelo más extendido sobre el origen de un tumor considera que la causa más probable consiste en una serie de mutaciones que desencadenan un proceso en el cual la célula pierde la subordinación al

organismo y comienza a dividirse en forma descontrolada. Los diferentes agentes cancerígenos serían entonces mutágenos que llevan a que se produzca este fenómeno de independencia celular.

Dentro de las mutaciones que se han identificado como con gran poder clonogénico están los oncogenes; estos consisten en una activación de genes normales, llamados protooncogenes, que pueden rastrearse desde 3.800.000.000 años.

Sin embargo, para que pueda generarse un tumor se requiere la recuperación de otras capacidades además de la clonogénica, como podemos observar en la figura 33-1.

A cada una de las capacidades necesarias para generar un tumor se le opone una condición natural en la cual esa capacidad no sólo es necesaria sino que es ejercida por células normales. Así, por ejemplo, sin la capacidad clonogénica el cigoto humano no podría desarrollarse, la capacidad de invasión es fundamental para la placentación, la capacidad de migración es indispensable para la función inmunitaria.

Finalmente, la capacidad de resistir, razón de la ineeficacia de muchos de nuestros tratamientos, es necesaria para poder eliminar sustancias tóxicas producidas por el metabolismo celular, y eso explica que la mayor concentración de glicoproteína P 170 (bomba localizada en la membrana plasmática y que sirve para eliminar ácidos débiles) esté no sólo en los tumores, sino también en la barrera hematoencefálica, los riñones, el hígado y la placenta.

La finalidad de esta pequeña introducción es transmitir la idea de que un tumor no es totalmente extraño para nuestro organismo, sino una célula o un conjunto de células que recupera capacidades que no son ajenas a nuestro genoma.

¿Cómo pueden definirse estas capacidades?

1. Capacidad clonogénica. Puede definirse como la propiedad que tiene una célula de crecer en un

sitio diferente del tejido en el cual se originó, de hacerlo indefinidamente mientras tenga nutrientes y de desarrollar un tejido nuevo.

Algunas células de nuestro organismo, llamadas *stem-cells*, son capaces de crecer indefinidamente (pero sólo en su microambiente; p.ej. la médula ósea). Por lo tanto, la diferencia entre una *stem-cell* y una célula con capacidad clonogénica radica en que mientras la primera no puede desarrollarse fuera de un ambiente específico, las segundas lo hacen casi en cualquier ámbito.

Ahora bien, la gran diferencia entre un tumor maligno y un tumor benigno radica en la capacidad de dar lugar a metástasis: esto supone la recuperación de la capacidad de invasión de los tejidos adyacentes y la capacidad metastásica.

2. Capacidad metastásica. Puede definirse como la propiedad de desarrollar subpoblaciones de un tejido que crezcan en sitios alejados del tumor primario. Esto supone que las metástasis son cronológicamente más jóvenes que el tumor primario, y que un tumor primario puede no tener capacidad metastásica.

En algunas situaciones normales es dable observar un fenómeno muy parecido, especialmente en la embolización de vellosidades durante el embarazo, las cuales después retrogradan espontáneamente en el puerperio.

Como veremos luego, este fenómeno ha pasado de ser concebido como un proceso mecanicista, simple, azaroso y eficaz, a ser considerado un proceso biológico, complejo, previsible e ineficaz. Allí desarrollaremos la capacidad de invasión y migración.

3. Capacidad de resistencia. Puede definirse sencillamente como la capacidad de sobrevivir en un medio hostil.

La resistencia es en última instancia genética, pues básicamente se debe a un mejor control enzimático, de la duplicación del ADN, que corrige las mutaciones, y a la síntesis de proteínas que funcionan como bombas de exclusión citoplasmática. Así como la célula natural humana es resistente, muchas células tumorales conservan los mecanismos de resistencia y algunas las potencian los mismos incrementando las concentraciones relativas de enzimas. Esto vale también para aquellas enzimas que son blanco de antimetabolitos.

Un concepto que debemos remarcar es el de falsa resistencia, lo cual significa que no todos los seres están expuestos al mismo grado de hostilidad por parte del medio; esto hace que células sensibles puedan sobrevivir en santuarios a los cuales no llegan las drogas.

Por lo tanto, si consideramos el desarrollo del tumor como una obra: 1) ya tenemos el argumento: un mundo en el cual las mutaciones son factibles, frecuentes y deseables como mecanismo adaptativo; 2)

el escenario: una célula que se gesta con las capacidades de clonogenicidad, invasión, migración y resistencia; y 3) los actores, es decir, los genes que ponen en marcha esto (fig. 33-2).

¿Cómo funcionan los genes en la biología tumoral? Básicamente podemos identificar cinco campos en los cuales la genética tiene gran trascendencia en la biología tumoral: 1) Oncogenes y oncoproteínas; 2) Genes supresores; 3) Genes de metástasis, 4) Genes de resistencia; 5) Genes de susceptibilidad.

ONCOGENES Y GENES ONCOSUPRESORES

Dentro de las mutaciones que se han identificado como responsables del origen de un tumor están los oncogenes, los genes oncosupresores y los genes reparadores.

Los oncogenes son aquellos genes que estimulan la proliferación celular. La mayoría de las mutaciones identificadas muestran una translocación del fragmento activo del protooncogén a un segmento de ADN en constante multiplicación (p.ej.: el que codifica la síntesis de inmunoglobulinas). Se entiende por gen oncosupresor a la pérdida de un gen o su proteína que tienen como función impedir que la célula se multiplique desordenadamente, y se entienden como mecanismos reparadores todos aquellos tendientes a restaurar el segmento de ADN mutado.

Una de las mutaciones más interesantes parece ser la pérdida de un mensaje de disparo de muerte celular o apoptosis. Dicho de otra manera, la muerte de un organismo unicelular conlleva la necesaria desaparición del individuo de esa especie, pero la muerte de una célula en un organismo pluricelular puede ser un mecanismo necesario de supervivencia de ese organismo; para emplear un término muy común en programación, las células de un organismo pluricelular parecen tener por default un mensaje de autodestrucción ante cualquier cambio que pueda poner en peligro la supervivencia del organismo en su conjunto; el primer mensaje que desoyen las células tumorales es éste.

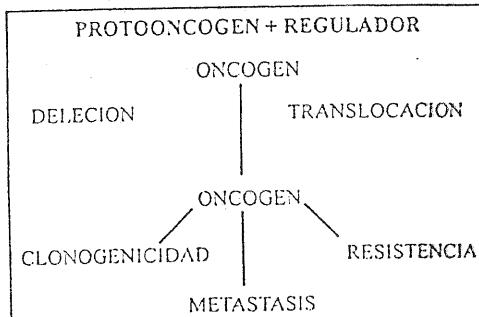


Fig 33-2. Desarrollo tumoral

Hay oncoproteínas que funcionan como factores de crecimiento. Es decir, son liberadas al medio por las células tumorales. Aquellas que son funcionantes estimulan los receptores tanto de células tumorales como normales; cuando no son funcionantes compiten con los factores humorales normales y ésta es una de las hipótesis que se postulan para explicar la inhibición de las metástasis que se produce por parte del tumor primario.

Existen oncoproteínas que funcionan como receptores de factores de crecimiento y han sido extensamente estudiadas; algunas de ellas se emplean como factores pronósticos. Es importante remarcar que todos ellos tienen un componente citoplasmático común, de manera tal que, independientemente de su configuración externa, todos actúan por un mecanismo intracelular común.

Otro grupo de oncogenes actúa alterando las proporciones normales de metabolitos encargados de mantener el funcionamiento de la célula; uno de los más conocidos ha sido la alteración de las concentraciones relativas de GDP/GTP.

Otra familia de oncogenes muy importante es la de las llamadas proteínas intranucleares, que interactúan con proteínas o con el ADN estimulando la división celular. Los más conocidos de este grupo son los oncogenes de la familia myc, cuya función primordial es facilitar el ingreso de la célula al ciclo celular.

El conocimiento de los oncogenes y de las oncoproteínas implicadas en la génesis o el estímulo de la multiplicación celular permitió avanzar mucho en el conocimiento de los mecanismos básicos.

Simultáneamente se observó que las proteínas estimulantes de la división celular jugaban un rol menor frente a factores inhibidores ausentes; éstos, llamados genes oncosupresores, actualmente tienen mayor importancia que los oncogenes, pues se considera que por cada mutación positiva (oncogenes) hay cuatro o cinco mutaciones supresoras que han ocurrido.

Así, en el modelo de la transición de adenoma a adenocarcinoma de colon podemos observar que sólo

la mutación K-ras es propiamente la activación de un oncogén; todos los demás pasos implicados consisten en la eliminación de funciones destinadas a impedir la indiferenciación celular.

El primer tumor en el cual se habló de proteínas oncosupresoras fue en el retinoblastoma, el cual tiene un fuerte componente hereditario. Lo que se descubrió en este tumor es que las proteínas fosforiladas o hiperfosforiladas no ejercen su acción inhibitoria, es decir que son proteínas que, cuando se las puede determinar y están aumentadas en la concentración celular, en realidad es porque son inservibles. Un modelo similar puede aplicarse a la proteína p53, aun cuando su comportamiento es más complejo.

Por lo tanto, desde el punto de vista genético, y en relación con la manera en la cual se origina un tumor maligno, estaríamos enfrentados a dos mecanismos diferentes: un mecanismo en virtud del cual se liberan sustancias que estimulan la multiplicación (*oncogénesis*) y otro mecanismo en virtud del cual deja de inhibirse una función reguladora de la división celular (*oncosupresión*).

Como es fácilmente imaginable, los primeros son notablemente más fáciles de identificar que los segundos, sobre todo porque muchas veces estos últimos solo pueden ser reconocidos a partir de la acumulación de proteínas inservibles, debido a que las formas de función normal son transitorias.

Ambos mecanismos no son de ninguna manera excluyentes, sino que interactúan estimulando la multiplicación celular. Desde el punto de vista biológico la división celular ha sido representada por un ciclo en el cual la célula madre da lugar a dos células hijas luego de discurrir a través de un mecanismo de preparación para la división (interfase) y la división en sí misma (mitosis). En la figura 33-3 observamos un modelo simplificado sobre la interacción de los oncogenes y los genes oncosupresores.

Si observamos la figura 33-3 pensando en una población tumoral pueden inferirse varias cosas:

1. El tiempo duplicación celular, el cual puede definirse como el tiempo que demora una

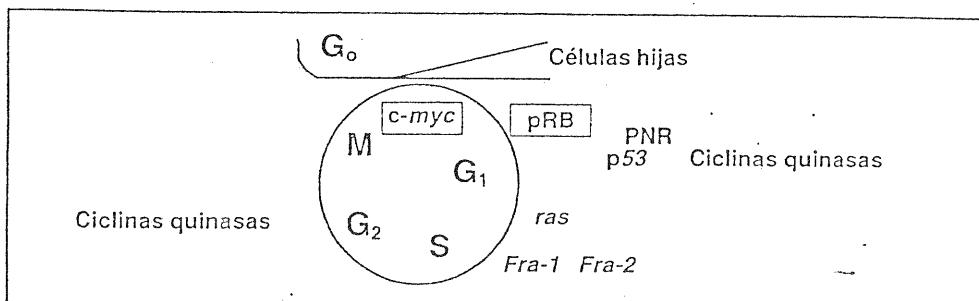


Fig 33-3: Interacción entre oncogenes y genes oncosupresores. Interacción entre un oncogén (C-myc) y un gen oncosupresor (pRB) para lograr que la célula inicie un camino de división celular pasando el punto de no retorno (PNR), a partir del cual no puede volver.

célula en dar lugar a dos células hijas; es la base de todos los estudios citocinéticos (estudio de la velocidad de multiplicación de una célula o tumor). Consiste en la suma de los tiempos de las distintas fases de la multiplicación celular. Generalmente la fase M y la fase S son estables, mientras que G₁ y G₂ son variables. El tiempo de duplicación más corto está en el orden de las 8 horas.

2. Este tiempo es igual al de duplicación tumoral (tiempo en el cual el tumor duplica el número de células) cuando el número de células es pequeño (hasta 16 células), pues todas se duplican al unísono, mientras que a medida que aumenta el volumen tumoral las células tienden a estar en tiempos distintos: algunas se duplican y otras no, de manera tal que el tiempo de duplicación celular es menor que el de duplicación tumoral.

3. Las células pueden estar en ciclo o no estarlo; la relación entre células en ciclo y el total de células tumorales se conoce como fracción de crecimiento. A medida que un tumor crece se establece entre las células competencia por el sustrato, lo cual lleva a que la fracción de crecimiento menor y el tiempo de duplicación tumoral más prolongado, aunque el tiempo de duplicación celular se mantenga estable a lo largo del tiempo. Desde el momento en que un tumor tiene un gramo, 1 cm³ o mil millones de células se produce un descenso de la fracción de crecimiento por debajo del 50%; esto inscribe una curva que se conoce como curva gomperziana por haber sido descripta como función por este matemático alemán.

4. También se pueden inferir los índices citocinéticos: el índice mitótico: que es la proporción de células en mitosis en relación con el número total de células, y el índice de marcado o *labeling index* o *tymidine index*.

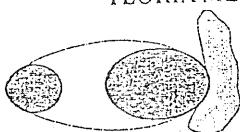
Estos parámetros se conocen como parámetros citocinéticos y, junto con otros, se han utilizado para tratar de explicar el diferente comportamiento tumoral en la clínica. Aun cuando la información que proporcionan es valiosa, es mucho más limitada de lo que se suponía previamente; no obstante, el conocimiento de que la velocidad de multiplicación es de alguna manera un parámetro de sensibilidad a las drogas sigue siendo un concepto válido. El término está entre comillas, porque la aparición de un clon verdaderamente resistente y con rápida duplicación (como puede ser un cáncer de pulmón a pequeñas células) es una combinación prácticamente fatal en la mayoría de los casos.

El siguiente punto que trataremos de dilucidar es el concepto de metástasis, el cual ha sufrido variaciones importantes en los últimos años.

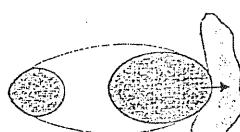
¿COMO SE PRODUCEN LAS METASTASIS?

El término metástasis (del griego: cambio de lugar) hace referencia a la aparición de un crecimiento celular originado en un tumor primario en un sitio alejado de éste. Aun cuando hay registro fósil de este padecimiento (en una momia del Alto Egipto que murió por diseminación de un melanoma) es comprensible que este evento no haya sido considerado sino hasta hace poco como un problema médico (no debemos olvidar que el cáncer es un padecimiento importante de las sociedades longevas).

TEORIA MECANICISTA DE LAS METASTASIS



Crecimiento compresión venular



Trombo tumoral



Embolia tumoral

Organismo más perfundido

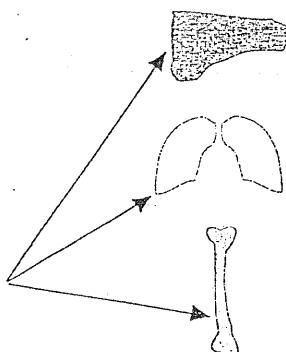


Fig. 33-4: Teoría mecánica de las metástasis

Galen, quien probablemente haya visto algunas metástasis de melanoma, atribuyó las metástasis a la melancolia (del griego melancolia: bilis negra), como una alteración de los humores que llevaba al acúmulo de bilis negra (probablemente metástasis dérmicas).

En nuestro siglo dos concepciones pueden encontrarse como las más empleadas para explicar este fenómeno: la mecanicista y la biológica.

La mecanicista trató de entender el fenómeno de las metástasis como un proceso físico, fácilmente aplicable, más o menos como puede verse en la figura 33-4.

Seguramente el lector encontrará muchos elementos racionales en el esquema de esta figura: en primer lugar, la relación entre el tiempo de evolución de un tumor y su metástasis (cronología); en segundo lugar la relación entre masa tumoral y metástasis (volumen=presión intratumoral); en tercer lugar el hecho de que la mayoría de los trombos tumorales sean venulares (fragilidad de la pared de las venas); en cuarto lugar el trombo plaquetario, que permite vehicularizar y ocultar a las células metastásicas; en quinto lugar que los órganos más afectados en distintos tumores sean aquellos primariamente perfundidos según el territorio del tumor primario.

Ahora formulemos algunos interrogantes:

1. ¿Los tumores más grandes: son benignos o malignos?
2. ¿Los tumores malignos más metastatizantes son grandes o pequeños?
3. ¿Por qué causa se generan las metástasis de un tumor primario oculto?
4. ¿El corazón es un órgano por el cual pasa poca o mucha sangre?; proporcionalmente, ¿es asiento de muchas o pocas metástasis?
5. La glándula suprarrenal, asiento de numerosas metástasis, ¿está más o menos perfundida que su órgano más próximo: el riñón?
6. ¿Cuál es la razón por la que las metástasis del cáncer de mama son centrales en el esqueleto y las del carcinoma de células claras de riñón son distales?
7. ¿A qué se debe que el bazo, órgano abundantemente perfundido, sea asiento de pocas metástasis, a menos que se trate de un linfoma o una leucemia?
8. ¿Cómo se explica que el 30% de las pacientes con cáncer de mama axila negativa fallezcan por metástasis a distancia, habiendo sorteado los ganglios linfáticos, primera estación natural de metástasis?

Estas preguntas cuestionan el modelo mecanicista, no tanto por lo que explica como por lo que deja de explicar. De hecho, se intentó explicar la falta de metástasis cardíacas por el efecto mecánico y destructor de la contracción muscular; y la falta, por ejemplo, de

- Motilidad celular
- Capacidad de degradación de la matriz extracelular
- Capacidad de invasión de los vasos sanguíneos
- Fijación al endotelio
- Formación de trombo con fijación de plaquetas
- Embolización
- Crecimiento en áreas de tejidos que permitan el desarrollo de metástasis

Fig. 33-5. Capacidad metastásica de las células tumorales.

metástasis en el riñón por la distribución arborescente en ángulo recto de su vasculatura. No obstante, la primera modificación trascendente que se hizo a este modelo fue la del terreno y la siembra, en la cual se procuraba explicar el comportamiento alejado del modelo en algunos casos como la necesaria cooperación entre las células metastásicas y el órgano a ser afectado. Desde esta primera modificación biológica, comenzó a gestarse el modelo actual.

El modelo biológico de las metástasis parte de la base de que las células con potencial metastásico son una subpoblación de las células tumorales; además de la capacidad clonogénica han recuperado otras capacidades, las cuales pueden observarse en la figura 33-5.

El tamaño tumoral está correlacionado con la adquisición de estas condiciones, no en virtud de ninguna razón física, sino como evidencia del tiempo transcurrido desde la aparición del clon y, por lo tanto de la mayor frecuencia de mutaciones que ha tenido lugar en esa población genéticamente inestable.

La *motilidad celular* consiste en la recuperación del movimiento ameboideo, común a células diferenciadas, como leucocitos o células germinativas que en etapa de desarrollo embrionario migran desde la parte posterior del saco vitelino a formar los cordones germinativos.

Esta capacidad en definitiva consiste en poder modificar la citoarquitectura para que una porción del citoplasma se haga soluble, mientras otras se mantienen como gel, de tal manera que la célula modifica la forma y se desplaza desde lo gelatinoso hacia lo líquido.

Es necesario poder degradar la matriz extracelular, particularmente el colágeno, de allí la importancia de enzimas que lo degraden como la colagenasa tipo IV; sin las dos capacidades anteriores la célula no podría desplazarse.

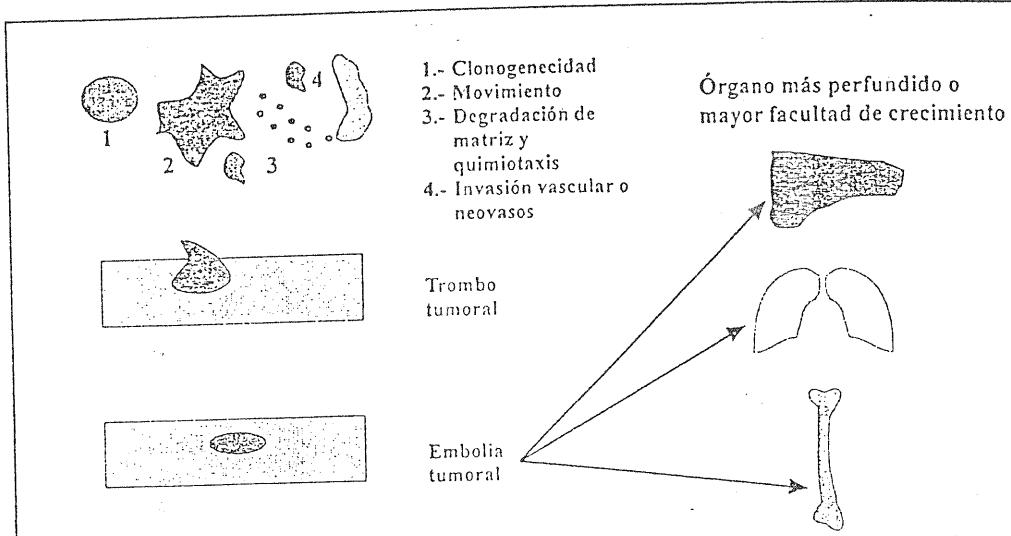


Fig. 33-6. Teoría biológica de las metástasis

Como detalles de lo anterior se han identificado receptores y proteínas de anclaje (como la laminina), las cuales junto con factores autocrinos de migración le indican a la célula hacia dónde debe dirigirse para poder invadir los vasos sanguíneos.

La invasión de los vasos sanguíneos, no sólo desde la invasión venular, sino desde la liberación de factores de angiogénesis (de gran trascendencia en cardiología), los cuales inducen la generación de vasos sanguíneos propios del tumor, es una parte fundamental en esta etapa.

La fijación al endotelio y la formación de un trombo plaquetario es necesario por dos motivos: a) el incremento de volumen, lo cual logra que un grupo muy pequeño de células, llamada masa celular crítica pueda desplazarse si son embolizadas y b) el ocultamiento de los抗原s tumorales, para evitar ser reconocidas como extrañas y por lo tanto destruidas.

La embolización se produce por causas mecánicas, pero además por la liberación de sustancias activas por parte de las células tumorales o por las plaquetas.

El crecimiento se produce no sólo en órganos en los cuales el émbolo es detenido por razones mecánicas, sino en sitios determinados de los diferentes órganos que permiten el desarrollo de las células metastásicas (por ej., la parte periférica de los pulmones), lo cual ha llevado a estudiar si en los sitios infrecuentes se liberan sustancias inhibitorias.

Como podemos observar en la figura 33-6, que sintetiza la teoría biológica de las metástasis, hay puntos en común y grandes diferencias con la mecanicista, de las cuales las más importantes se exponen en la tabla 33-1.

Hay algunos elementos genéticos que están correlacionados con la aparición de metástasis. Dentro de los más conocidos está el gen *runt23* o nucleósido-difosfato-quinasa, el cual, en el caso del cáncer de mama, coincide con indiferenciación y receptores de estrógenos negativos.

Otros genes implicados son el del receptor CD44-Cádherina E-Integrinas y enzimas degradantes del colágeno (especialmente del colágeno tipo IV).

Lo importante de esto radica en la información pronóstica que pueden brindar, pues el conocimiento de la posibilidad o no de que el tumor pueda haber dado lugar a metástasis no estaría ya centrada sólo en el tamaño, sino en la existencia de grupos de células con posibilidad de traslación, degradación de la matriz, neovascularización y capacidad clonogénica.

El segundo punto trascendente se relaciona con la innumerable cantidad de nuevos objetivos de investigación que se abren para poder impedir que el proceso metastásico se desenvuelva: anticuerpos anti-proteínas de anclaje, elementos para impedir la degradación de la matriz, factores de inhibición de la proliferación de órganos blancos. Sin embargo, y como es comprensible, los efectos indeseables de estos tratamientos radican en que también inhiben las funciones de las células normales que requieren de estos procesos.

¿EN QUE CONSISTE LA RESISTENCIA TUMORAL?

Los mecanismos postulados para explicar la resistencia a las drogas pueden ser:

1. Farmacocinéticos: por la exposición de las

Tabla 33-1. Diferencias entre la teoría mecanicista y la biológica en el fenómeno de las metástasis.

MECANICISTA	BIOLOGICA
Simple	Complejo.
Azaroso	Previsible
Depende del tamaño tumoral	Depende de la capacidad celular.
Información pronóstica: Tamaño	Información pronóstica: Genética.
El tumor es homogéneo	El tumor es heterogéneo.
Hay algunos elementos genéticos que están correlacionados con la aparición de metástasis. Dentro de los más conocidos está el gen nm23 o nucleósido-difosfato-quinasa, lo cual en el caso del cáncer de mama, coincide con indiferenciación y receptores de estrógenos negativos. Otros genes implicados son el del receptor CD44-Cadherina E-Integrinas y enzimas degradantes del colágeno (especialmente del colágeno tipo IV)	

células a dosis subletales, ya sea por la posición en el núcleo del tumor, por el crecimiento en santuarios (SNC, testículos) o bien por el empleo de dosis subóptimas.

2. De citocinética: debido a que las drogas actúan fundamentalmente en células que están dividiéndose, es decir en ciclo, mientras que aquellas que están en GO (independientemente de que sean o no sensibles) no se verán afectadas.
3. Resistencia verdadera: aquella por la cual las células sobreviven a una exposición letal de drogas. Esta puede ser primaria, cuando el tumor nunca se reduce de tamaño, lo cual quiere decir que todas o casi todas las células expresan esta resistencia; o bien secundaria, cuando el tumor responde (llegando a veces a desaparecer) y luego se evidencia la resistencia celular; esto quiere decir que se ha seleccionado un clón poseedor de la resistencia mediante la eliminación de los clones sensibles.

Lo importante es que ambas son de origen genético; las primeras evidencias de resistencia genética provinieron de los antimetabolitos, en donde se demostró que había un incremento de la concentración de enzimas-blanco (dihidrofolico-reductasa en el caso del metotrexato) y de los segmentos de los cromosomas que codifican la síntesis de dicha enzima.

Desde el punto de vista clínico, la resistencia más importante es la llamada MDR (resistencia a múltiples drogas), la cual se expresa por el hecho de que la resistencia a fármacos antineoplásicos de origen

natural se correlaciona con resistencia a cualquier otro fármaco de origen natural.

La MDR describida inicialmente depende de una bomba localizada en la membrana plasmática que elimina el tóxico celular, fundamentalmente ácidos débiles, y de esa manera protege a la célula evitando la muerte.

En realidad, como podemos observar en la tabla 33-2, hay numerosos tipos de MDR y cada uno tiene un sentido diferente.

Como puede apreciarse, hay numerosas posibilidades de expresión de MDR, pero quizás el concepto más importante es que cuando una célula adquiere un fenotipo de resistencia a múltiples drogas, desoye una orden inscripta en su código genético de auto-destrucción ante cualquier cambio que pueda poner en peligro la supervivencia del organismo. Esto se conoce como apoptosis.

Esto puede ser visto como un formidable mecanismo adaptativo para la supervivencia de la especie, pues establece una forma de protección y subordinación, la mayoría de las mutaciones conducirán a la muerte, especialmente cuando se pueda poner en peligro la supervivencia del todo.

Pero quizás lo más importante es que explica por qué clonogenicidad y resistencia están tan estrechamente ligadas, porque al sortearse el mensaje de muerte ya se demostró la primera resistencia.

Las otras utilidades de este conocimiento son su rol como factor pronóstico, la posibilidad de seleccionar fármacos a los cuales los tumores sean sensibles y los objetivos que se han abierto en relación con la posibilidad de revertir la resistencia o bien inducir apoptosis celular desde el punto de vista terapéutico.

Los conocimientos desarrollados en las páginas anteriores se integran en un tópico que para la práctica clínica es fundamental.

¿EN QUE CONSISTEN LOS FACTORES PRONOSTICOS?

Son aquellos elementos que predicen una evolución, y se tienen en cuenta a la hora de evaluar las distintas alternativas terapéuticas en la toma de decisiones.

A lo largo del tiempo se puede observar una migración de éstos hacia lo bioquímico, funcional y genético, como se muestra en la tabla 33-3, desde sólo factores pronósticos generales, aun hoy válidos (performance, estatus, pérdida de peso, estado inmunológico) hasta subcelulares (MDR).

Sin embargo, no hay que olvidar que nuestros conocimientos son aún incompletos para establecer el pronóstico de una persona. En realidad sólo podemos hablar de un comportamiento general; en los casos de mejor pronóstico siempre hay alguien que muere y en los de peor pronóstico siempre hay alguien que sobrevive.

¿CUALES SON LOS LIMITES EN LA APLICACION DE ESTOS CONOCIMIENTOS?

El último punto que deseamos desarrollar es el más actualizado y controvertido de la relación entre genética y oncología: son los llamados genes de susceptibilidad, también denominados identificadores de susceptibilidad; es decir, marcadores genéticos que permitan predecir quiénes tienen mayor riesgo de padecer o no una determinada neoplasia. Dado que los

que han llamado más la atención son los llamados BCRA1 y BCRA2 en relación con el riesgo de padecer cáncer de mama.

Como puede verse en la tabla 33-4, desde hace más de un lustro se sabía que en el extremo del brazo largo del cromosoma 17 había una alteración en el carcinoma familiar. Sin embargo fue necesario estudiarlo en una comunidad de mormones (los cuales llevan registro de las familias en el hospital de la comunidad desde hace doscientos años, y además son polígamos pero en general fieles, lo cual desde el punto de vista genético es sumamente trascendente) para poder descubrirlo.

Es muy importante resaltar esto porque no menos de cinco laboratorios de primer nivel mundial estuvieron persiguiendo este gen esquivo, sabiendo donde buscarlo. Esto se debe al polimorfismo (distintos alotipos), a la penetrancia (porcentaje de transmisibilidad) y a la expresividad (grado de traducción del mensaje), lo cual hace que aun los kits comercializados tengan porcentajes de detección relativamente bajos para un screening.

Por ello, en el caso particular del BCRA1 la alta tasa de afectación no debe hacernos olvidar que entre un 15 y un 20% de los portadores no padecerán la enfermedad, y peor aún, que este gen sirve para explicar el 5% de carcinomas familiares, pero no juega ningún rol conocido hasta ahora en el 95% de los casos de carcinoma de mama que son de aparición no familiar.

Por eso es trascendente evaluar el estudio de los genes de susceptibilidad desde el punto de vista ético.

A continuación se exponen los puntos fundamentales que debe conocer alguien que desea hacerse un test de susceptibilidad genética:

Tabla 33-2: Tipos de resistencia a múltiples drogas.

Pgp-MDR	Sobreexpresión de MDR1/Pgp	Resistencia a productos naturales reduce la acumulación del tóxico mediante el aumento del eflujo
MRP-MDR	Sobreexpresión de MRP	Fenotipo similar a MDR pero poca resistencia a taxanos.
Topo II-MDR	Disminución del contenido o actividad de topo II alfa	Resistencia a drogas que bloquean la topoisomerasa de tipo II
GSH-MDR	Aumento de la concentración de GSH o GSH transferasa	Resistencia a múltiples agentes alquilantes, entre ellos el cisplatino y la doxorubicina.
Apoptosis-MDR	Bloqueo de la apoptosis, disfunción del mecanismo genético implicado	Resistencia a prácticamente todas las drogas.

Tabla 33-3. Factores pronósticos en el desarrollo de los tumores.

Generales	Tumorales	Celulares	Subcelulares
Edad	Sitios	Grado histológico	Oncogenes
Sexo	Número	Índice mitótico	P-53
Estado general	Tamaño	Índice nuclear	PCNA
Medidas previas	Estadio		Endopeptidasa
Tolerancia	Aspecto		Colagenasa
			Amf
			Egfr
			Quic
			9q - 18q 17q
			Mdr

1. Existe una gran variedad de mutaciones
2. La información que se reciba representa solamente una probabilidad.
3. La diferente penetrancia y expresividad de un gen es a veces tan elevada que nunca se padecerá la enfermedad.
4. Los familiares próximos también recibirán, sin haberlo solicitado, una información sobre su susceptibilidad, que podrá afectar sus vidas.

El segundo problema ético está relacionado con la justicia; es decir, cuántos recursos se destinarán al estudio de la susceptibilidad genética y a quiénes se les retirarán fondos.

Y además, hasta dónde se justifica el diagnóstico de situaciones sin posibilidad de prevención y eventualmente inmodificables (ej., enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson). Sobre todo, prever que, independientemente de la incertidumbre sobre el propio devenir, el estrés de recibir una información así es similar al que hoy experimentan las personas a quienes se informa que son HIV (+). Además, es muy importante tener en cuenta que estos diagnósticos, la mayoría de las veces, empeoran la situación personal del paciente,

Tabla 33-5. Consenso sobre estudios genéticos

Autonomía:

en todos los casos debe constarse con el consentimiento del paciente o sus padres.

Privacidad:

el respeto por la privacidad y la confidencialidad de los datos es primordial.

Justicia - Equidad y Calidad:

en el respeto por los discapacitados, la distribución de recursos y los controles de testeo e información.

llevándolo a perder su seguro social y sus posibilidades laborales.

Por último, debemos recordar que hay un consenso en cuanto a los estudios genéticos que debe respetarse a ultranza (tabla 33-5). Esto se inscribe en la norma ética primordial de la beneficencia y el deber del médico de perseguir el bien del paciente como prioritario.

En este capítulo intentamos proporcionar una información lo más completa y sintética posible sobre la biología tumoral, desde la oncogénesis hasta el estudio de los genes de susceptibilidad.

Todos estos conocimientos cambian con una velocidad enorme y sólo desde una visión alejada se puede percibir la evolución que en los últimos veinte años se ha producido en esta disciplina. A pesar de que se han hecho grandes avances en direcciones distintas, todos muestran, como en un tapiz, la coherencia de las observaciones y el traslado de los conocimientos desde un modelo sencillo hacia un modelo biológico complejo y heterogéneo, con la finalidad de permitir una acción preventiva en cuanto a la aparición y la evolución de un tumor.

Tabla 33-4. Genes de susceptibilidad BCRA1 y BCRA2.

Las evidencias desde hace un lustro sobre delecciones en la rama larga del cromosoma 17 llevaron a la identificación de dos genes que podría explicar el 5-10% de los tumores mamarios. BCRA1 y BCRA2.

El 85% de las portadoras de esta alteración podrían desarrollar un tumor antes de los 65 años de edad.

34 Operaciones ginecológicas

La ginecología ofrece un amplio campo de acción a la cirugía, pues son numerosos los procesos en que la curación depende de este recurso.

En el presente capítulo, dado el carácter de esta obra, sólo haremos referencia a los pasos fundamentales de las intervenciones quirúrgicas más frecuentemente empleadas.

Los detalles de los procedimientos y sus variantes han de buscarse en textos especializados de cirugía ginecológica.

Para las operaciones ginecológicas se emplean, según el carácter del proceso y la técnica elegida, la vía alta, abdominal, o la vía baja, vaginal; y con una frecuencia mucho menor, la vía combinada, o sea, abdominovaginal.

OPERACIONES POR VÍA ABDOMINAL

La apertura del abdomen se efectúa de preferencia mediante la laparotomía *mediana infraumbilical* —que generalmente proporciona un campo apto para las operaciones corrientes—, la cual a su vez puede prolongarse en caso necesario hacia arriba, contorneando por la izquierda el ombligo. Menos frecuentemente se emplea la laparotomía trasversal suprapubica, de Pfannenstiel, que si bien deja una cicatriz que se disimula con facilidad y da mayor seguridad contra las eventraciones por la dirección cruzada de las incisiones en distintos planos, tiene el inconveniente de ofrecer un campo menor, de ser la hemostasia más difícil y de exponer más a la infección de la herida; por tal motivo deben ser seleccionadas con cuidado las pacientes a las que se les practicará esta laparotomía.

Mucho menos utilizadas en operaciones ginecológicas son las incisiones pararrectal, oblicua lateral o suprasinfisaria interiliaca.

Operaciones sobre los anexos del útero

Salpingostomía. En caso de embarazo tubario no complicado en que sea necesario conservar la trompa grávida, por estar ausente u obstruida la otra, se practicará la *salpingostomía*, que consiste en sec-

cionar al ovario en el lugar donde se encuentra el huevo, extirparlo y cerrar la herida operatoria con puntos separados de hilo muy fino.

Salpingectomía. Con mayor frecuencia esta intervención se realiza por rotura tubaria ocasionada por un embarazo ectópico (fig. 34-6-B).

1º Abierto el abdomen, se introduce una mano para reconocer la cara posterior del útero y los anexos que se aproximan al exterior.

2º Reconocida la trompa lesionada, se despliega el mesosalpínx y entre pinzas se lo secciona hasta llegar a la inserción tubaria, donde con el bisturí es separada del útero.

3º Con puntos finos de sutura se cierra la herida resultante de la escisión.

Antes de cerrar el abdomen se lo vaciará de la sangre remanente.

Operaciones plásticas. Se emplean con éxito relativo diversas operaciones para solucionar problemas relacionados con la esterilidad de causa tubaria. No las describimos por ser intervenciones muy especializadas.

Operaciones sobre el ovario

Resección cuneiforme. Se practica sobre todo en los grandes ovarios blancos de Bartell y Hermann, presentes en el síndrome de Stein-Leventhal.

1º Se toma el ovario con pinzas por los extremos de su eje mayor.

2º Resección de una cuña de tejido ovárico, llegando hasta el hilio. La cantidad de tejido por extirpar depende del volumen ovárico, de manera que con el remanente se reconstruya un ovario de tamaño normal. La resección cuneiforme *debe ser bilateral* (fig. 34-1-A).

3º Cierre de la brecha ovárica con una o dos hileras de puntos de catgut fino; sutura superficial continua (fig. 34-1-B).

Extirpación de tumores ováricos

La técnica depende de la ubicación del blastoma (libre en la cavidad abdominal o intraligamentario) y de las adherencias que lo pueden fijar a órganos ve-

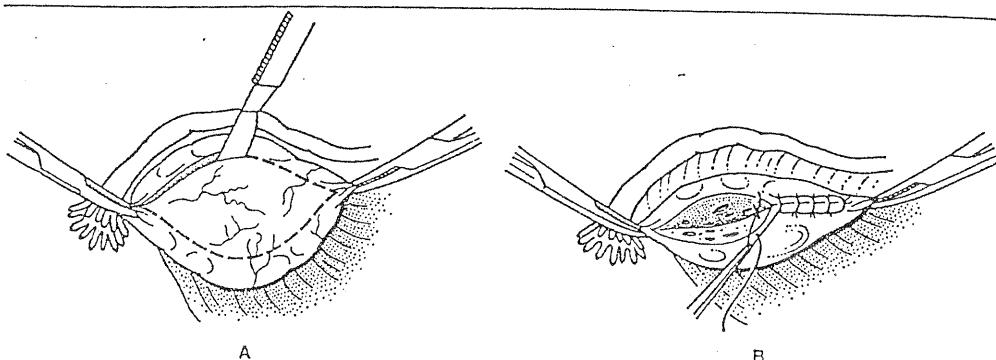


Fig. 34-1. Resección cuneiforme del ovario. *A*, Incisión y resección de una cuña de tejido ovárico; *B*, sutura.

cinos, a veces en forma tan intensa que configuran un desarrollo seudointraligamentario.

Blastomas desarrollados libremente en la cavidad abdominal. En muchos tumores ováricos benignos, aun de gran tamaño (cistoadenoomas), es posible reconocer el ovario; en tal caso se intentará la *descapsulación*. El tumor se sujetó con pinzas y mediante disección roma o con el bisturí se lo separa en el límite con el tejido sano.

El contenido de los grandes tumores quísticos se evacua por punción (fig. 34-2).

Si se ha de extirpar el ovario, no tiene sentido conservar la trompa, es decir, se practicará la *anexectomía*, cuya técnica expondremos más adelante.

Desarrollo tumoral intraligamentario. Casi siempre es un tumor quístico (con frecuencia son blastomas quísticos desarrollados en reliquias wolffianas, o sea, tumores paraováricos, caso en el cual se encuentra al ovario detrás de la pared del quiste).

En estos casos la operación puede resultar difícil; el tumor despliega las hojas del ligamento ancho y a veces su polo inferior llega al fondo de la pelvis.

Es típica la observación por trascendencia del entrecruzamiento de los vasos superficiales del ligamento ancho con los de la pared del quiste ovárico, que trascurren en otra dirección.

Técnica para su extirpación:

1º Incisión losángica del peritoneo deslizable que recubre al blastoma en su parte más prominente (fig. 34-3).

2º Separación de éste por disección roma de sus conexiones, evitando en lo posible no dañar al quiste (fig. 34-4).

3º En los grandes quistes se deben buscar, ligar y seccionar los pedículos que lo fijan al útero; a veces es preciso seccionar el ligamento redondo (fig. 34-5 A y B). Hay que tener sumo cuidado al seccionar tejidos de aspecto acintado de asegurarse que no se trata del *uréter* o de la *arteria uterina*; si bien por lo

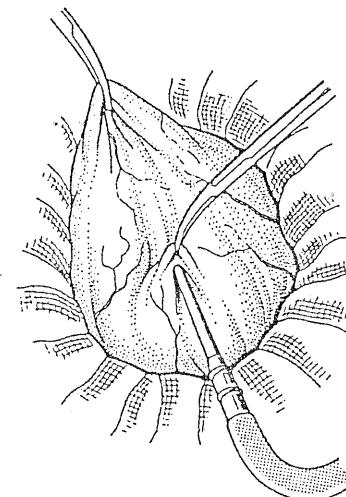


Fig. 34-2. Punción de un blastoma quístico ovárico.

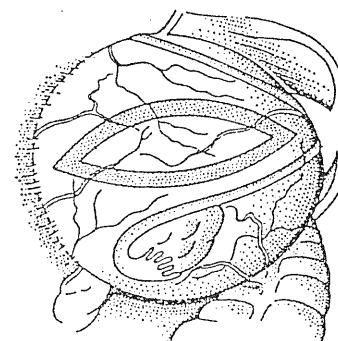


Fig. 34-3. Tumor intraligamentario. Incisión losángica del peritoneo.

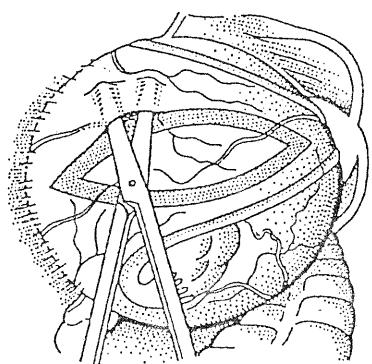


Fig. 34-4. Separación del peritoneo del quiste subyacente.

general el uréter se halla en el fondo y del lado interno del espacio ocupado por el tumor, éste puede desplazarlo hacia arriba y es necesaria entonces su disección.

Quistes de desarrollo seudointraligamentario. Sucede cuando las adherencias contraídas por el tumor con la hoja posterior del ligamento ancho y los órganos vecinos dan la impresión de tratarse de un tumor intraligamentario. En los procesos ováricos endometrósicos, particularmente, las adherencias son muy firmes, gruesas y extensas.

En tales casos se desprenden las adherencias intestinales, ligándolas previamente, y una vez liberado el tumor, se buscan sus pedículos y se practica la anexectomía. Hay que tener mucho cuidado de no lesionar el uréter, pues se halla muy adherido a la hoja posterior del ligamento ancho por el proceso plástico.

Anexectomia. La extirpación conjunta del ovario y la trompa constituye la anexectomía (fig. 34-6-A), que se emplea en caso de tumores ováricos, inflamaciones anexiales crónicas, embarazo ectópico (según su localización), etc., así como cuando se practica la histerectomía por mioma (anexohisterectomía) en mujeres premenopáusicas o por carcinoma uterino, etcétera. (fig. 34-7).

En los procesos inflamatorios anexiales, cuando su rebeldía al tratamiento médico exige una intervención quirúrgica, la extirpación de los anexos se hará desprendiendo previamente las adherencias que lo fijan a los órganos vecinos. La movilización anexial se efectúa mediante una suave manipulación digital (fig. 34-8), siguiendo un plano de clivaje que se establece entre el anexo y las vísceras vecinas, o por medio de la tijera, manteniéndose cerca del tumor anexial y lejos del intestino (fig. 34-9). A pesar de que los conglomerados inflamatorios no se extirpan en estado agudo, sino en su forma crónica, después de tratamientos prolongados, cuando ya el pus es poco contaminante, el abdomen debe protegerse con compresas por el peligro potencial que representa la rotura del saco inflamatorio.

Una vez liberado el anexo de sus adherencias, se procederá a su extirpación, para lo cual se practica (fig. 34-10):

1º Ligadura y sección del ligamento infundibulopélvico.

2º Sección entre pinzas de la parte del ligamento ancho que contiene el anexo.

3º Ligadura y sección del extremo uterino de la trompa y del ligamento uteroovárico.

4º Peritonización minuciosa.

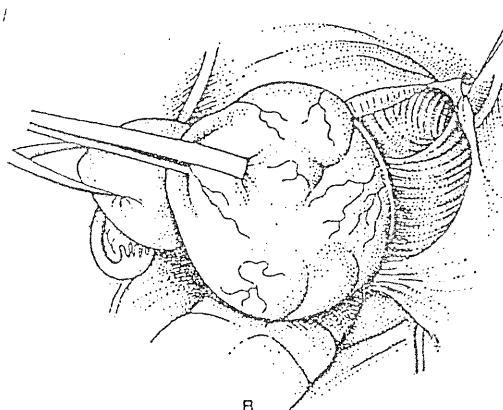
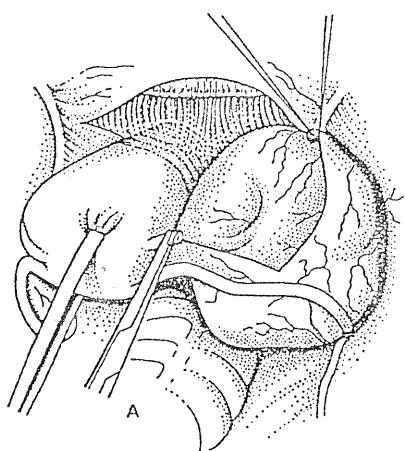


Fig. 34-5. A. Sección del ligamento redondo y del peritoneo que cubre al tumor intraligamentario; B. desprendimiento del tumor.

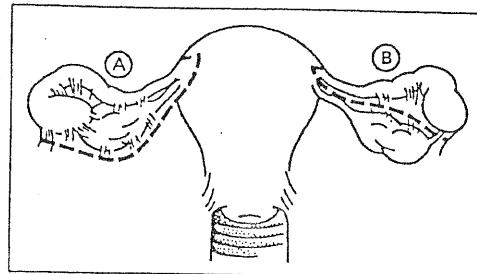


Fig. 34-6. A, anexectomía; B, salpingectomía.

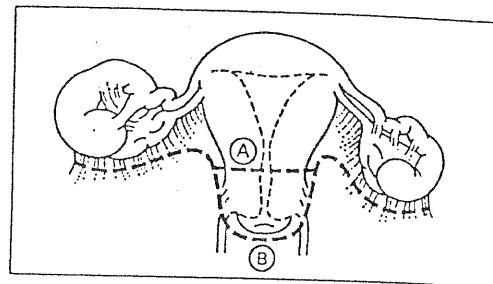


Fig. 34-7. Anexohysterectomy. A. Extirpación subtotal del útero; B, extirpación total uterina.

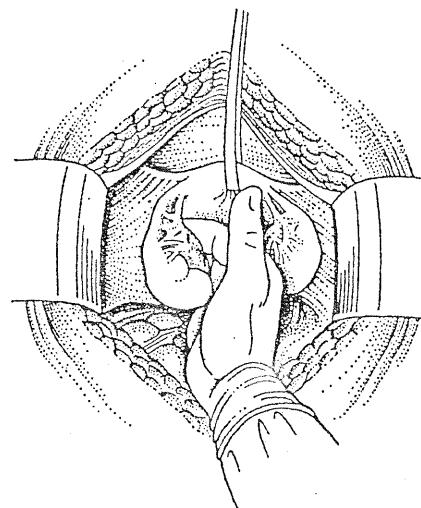


Fig. 34-8. Liberación manual de adherencias anexiales.

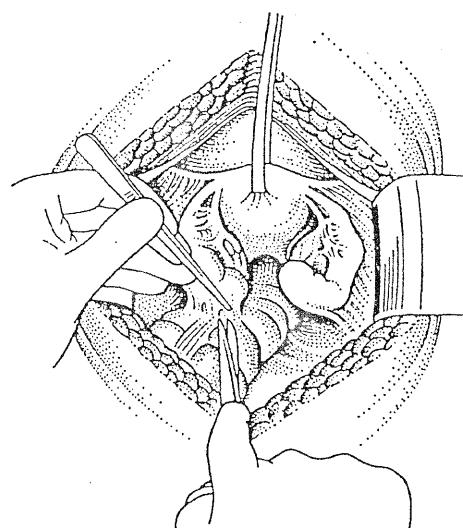


Fig. 34-9. Movilización anexial usando la tijera.

Operaciones sobre el útero

Histerectomía. La extirpación del útero puede efectuarse por vía abdominal o por vía vaginal. La preferencia de la mayoría de los ginecólogos es por la primera de las nombradas, pues permite una exploración más amplia de la pelvis y del abdomen, así como la extirpación de grandes tumores; sin embargo, la vía vaginal es aconsejable en casos de alto riesgo quirúrgico, en obesas, enfermas cardiovaseculares, etcétera.

Consideremos la histerectomía por vía abdominal, dejando para más adelante la que se efectúa por vía vaginal. Si bien se propusieron diversos procedimientos, en la actualidad se emplean dos, la histerectomía *total* y la *subtotal* (fig. 34-11), que cada vez es menos usada. Como excepción se utiliza la amputación alta

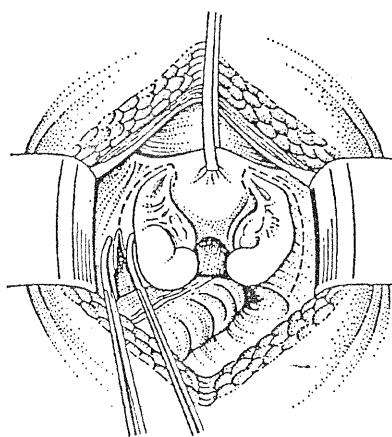


Fig. 34-10. Anexectomía.

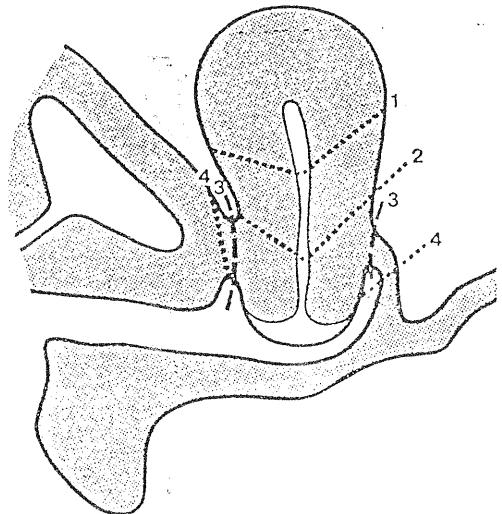


Fig. 34-11. Histerectomía. 1, Fündica; 2, subtotal; 3, total (intrafascial); 4, total (extrafascial).

del cuerpo uterino o histerectomía *fündica*; de ella no nos ocuparemos.

La histerectomía se asocia a veces, según el carácter de los procesos que intervienen, con la exéresis de otros órganos, con la resección de uno o ambos anexos (anexohisterectomía) o se extiende aun a tejidos vecinos, como ocurre en caso de carcinomas del cérvix (colpoanexohisterectomía total ampliada y linfadenectomía).

Histerectomía total. Abierto el abdomen, de prefe-

rencia mediante una laparotomía mediana inframamárica (o bien incisión de Pfannenstiel), se exploran la pelvis y el abdomen.

Los pasos son los siguientes:

1º Se toma el fondo uterino con un tenáculo u otro instrumento apropiado. En caso de carcinoma endometrial, se colocan pinzas a nivel de los anexos, en las vecindades de los cuernos uterinos, para evitar la siembra peritoneal de células carcinomatosas y para no lesionar el útero.

2º Se pinzan, seccionan y ligan, juntos o por separado, según las circunstancias, los ligamentos redondos, la trompa y el ligamento uteroovárico (fig. 34-12).

3º Sección transversal del peritoneo vesicouterino, desprendimiento de la vejiga de sus conexiones con el útero y prolongación de la incisión a ambos lados (figs. 34-13 y 34-14), hasta las líneas donde llegará la sección de los ligamentos anchos. Algunos autores prefieren iniciar la operación incidiendo el peritoneo vesicouterino y desprendiendo la vejiga.

4º Sección de ambas hojas de los ligamentos anchos, que se prolongan hasta encontrarse con la incisión transversal vesicouterina (fig. 34-15).

5º Ligadura y sección de las arterias uterinas (fig. 34-16).

6º Ligadura y sección de los ligamentos uterosacros; el peritoneo se incide entre estos ligamentos y se desprende un poco, volcándolo hacia abajo (fig. 34-17).

7º Sección y ligadura de los parametrios laterales (fig. 34-18), por lo general en dos tiempos; en el primero se toma la parte superior del parametrio y en el segundo se hace lo propio con su parte inferior y el extremo del paracolpo.

8º Apertura y sección de la vagina (fig. 34-19), y extirpación del útero (fig. 34-20).

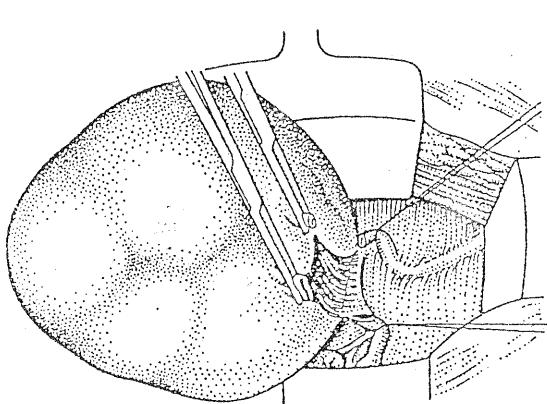


Fig. 34-12. Ligadura y sección de los ligamentos redondo, uteroovárico y la trompa.

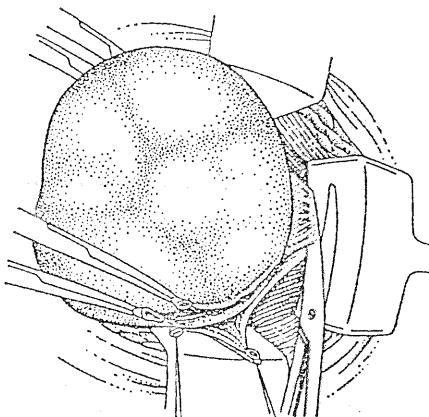


Fig. 34-13. Sección trasversal del peritoneo vesicouterino.

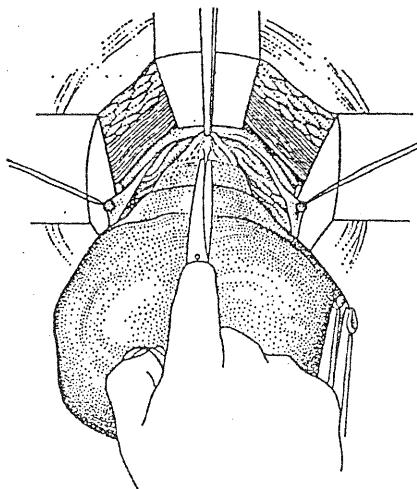


Fig. 34-14. Desprendimiento de la vejiga a nivel del istmo.

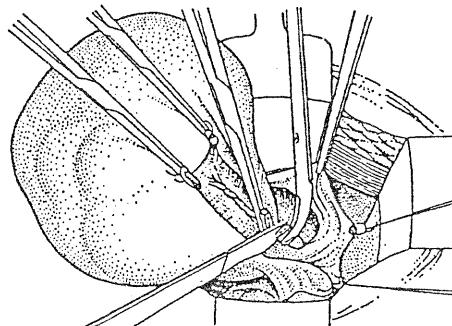


Fig. 34-16. Ligadura y sección de la arteria uterina derecha.

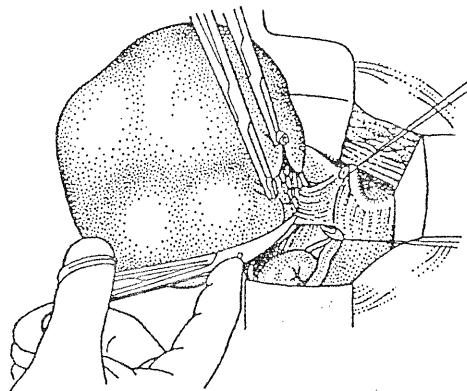


Fig. 34-15. Sección de ambas hojas del ligamento ancho.

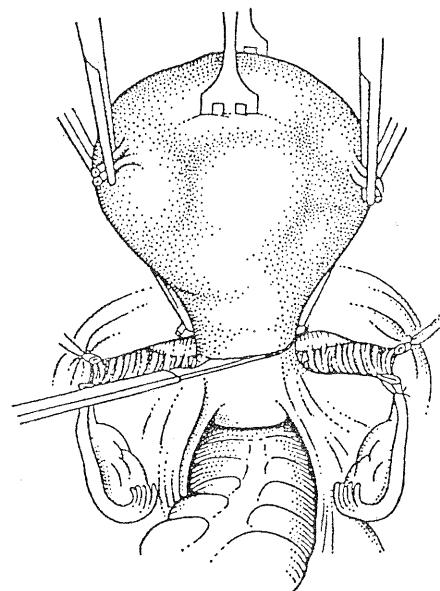


Fig. 34-17. Incisión del peritoneo entre los ligamentos uterosacros.

9º Cierre del extremo vaginal con una serie de puntos separados (fig. 34-21).

10º Peritonización de la brecha operatoria. Es común la fijación de los ligamentos redondos a las comisuras de la cúpula vaginal; este procedimiento tiene el inconveniente de que, al ser la vagina traccionada hacia adelante, expone al Douglas a la presión intraabdominal y facilita el prollapso vaginal. Por otra parte, la vejiga cubre con la peritonización los extremos suturados de los ligamentos redondos, lo que puede ser motivo de disuria. Otras veces se produce dispareunia.

11º Cierre del abdomen por planos.

Técnica intrafascial. Protege a la vejiga y los ureteres de lesiones quirúrgicas (fig. 34-22).

Los seis primeros tiempos son iguales que en la histerectomía clásica.

7º Habiendo quedado expuesto el istmo, se practica pocos milímetros por arriba del lugar donde se ligarán las arterias uterinas una incisión de 1 a 2 mm de profundidad sobre la fascia cervical (fig. 34-23), que se extiende circunscribiendo toda la circunferencia del istmo.

8º Se introduce una tijera cerrada entre la fascia y los tejidos cervicales, en un plano de clivaje paralelo al eje del cuello que permite con movimientos de

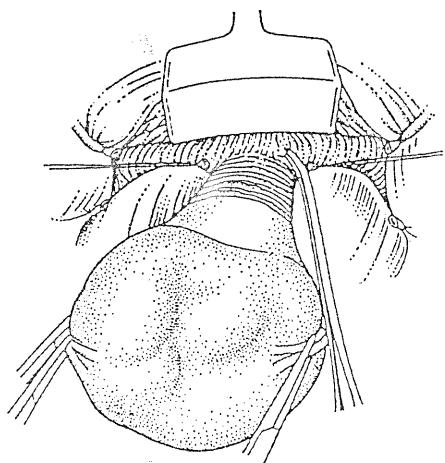


Fig. 34-18. Sección y ligadura de los parametrios laterales.

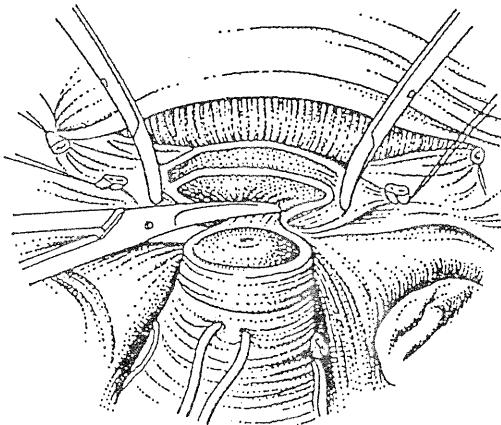


Fig. 34-20. Extirpación del útero.

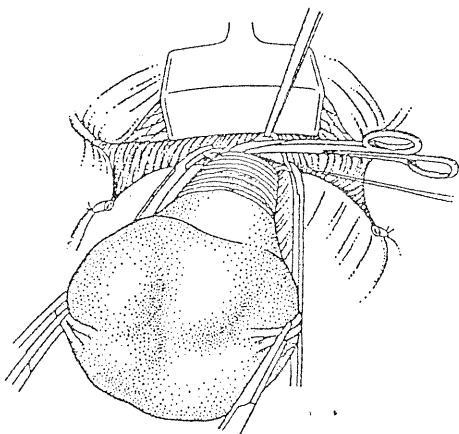


Fig. 34-19. Apertura y sección de la vagina (pared anterior).

apertura y cierre de la tijera llegar hasta la cúpula vaginal; esta maniobra se repite en toda la circunferencia del cuello. La tracción del cuerpo uterino hace que el manguito así formado se evierta.

9º Con una pinza erina se toma el cuello, que se tracciona hacia arriba. Expuesta la vagina, se la abre y se la secciona con tijera en toda su circunferencia, lo más cerca posible del hocico de tenca.

10º Cierre de la mucosa vaginal adosando con puntos separados la pared anterior a la posterior. El resto del borde del anillo fibromuscular tallado alrededor del istmo se sutura formando un segundo plano.

11º Peritonización.

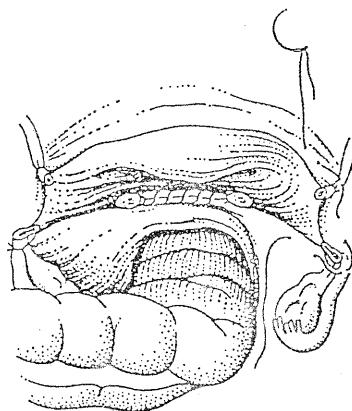


Fig. 34-21. Cierre de la vagina.

Una variante de esta técnica intrafascial (Aldridge; fig. 34-24) consiste en practicar primero la decorticación anterior del cuello y luego efectuar una incisión similar sobre su cara posterior, por encima de la inserción de los ligamentos uterosacros, y con tijera proceder como en la cara anterior, liberando el cuello de la fascia cervical posterior con el peritoneo adherido y llegando también hasta la cúpula vaginal. De tal manera se forman dos "bolsillos" separados por los ligamentos cardinales de cada lado. Cada uno de estos tabiques se pinza con el paracolpo respectivo, llegando hasta la mucosa vaginal, y se secciona (fig. 34-25).

Histerectomía subtotal. Los cinco primeros tiem-

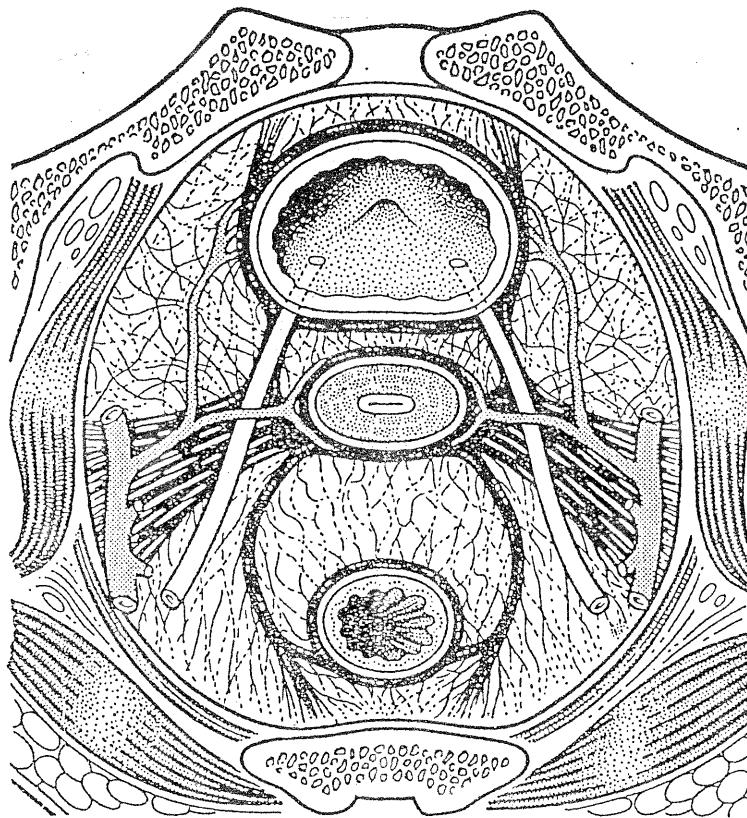


Fig. 34-22. Relación de las arterias uterinas y de los uréteres a nivel de los parametrios laterales.

pos son iguales que en el caso de la histerectomía total.

6º Sección del útero a nivel del istmo. Tomando el cuello con una pinza erina, se lo separa del cuerpo mediante una incisión, dirigiendo la punta del bisturí hacia abajo en dirección del conducto cervical (fig. 34-26). Se comienza en la cara anterior, y luego, traccionando el útero hacia arriba y adelante, se procede de igual manera en la cara posterior. El cuello remanente tiene la forma de un embudo en que el vértice corresponde al conducto cervical (fig. 34-27).

7º Previa desinfección del muñón, se lo cierra afrontando los labios anterior y posterior con puntos separados (fig. 34-28).

8º Peritonización. Algunos cirujanos fijan los ligamentos redondos al muñón cervical antes de peritonizar; este procedimiento tiene el inconveniente que ya hemos mencionado.

Anexohisterectomía. Cuando coexisten lesiones anaxiales o está indicada la extirpación conjunta del

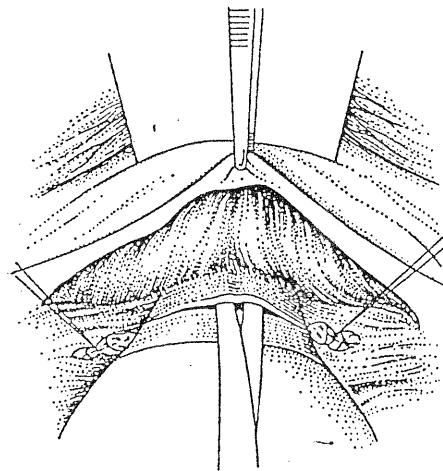
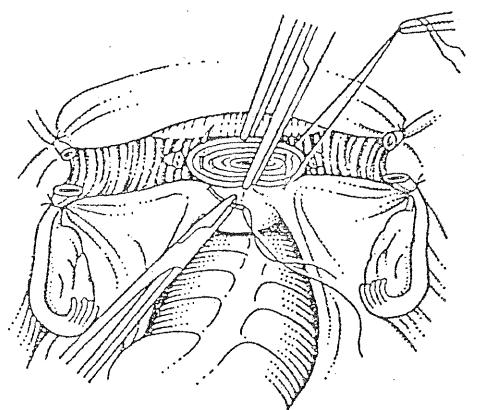
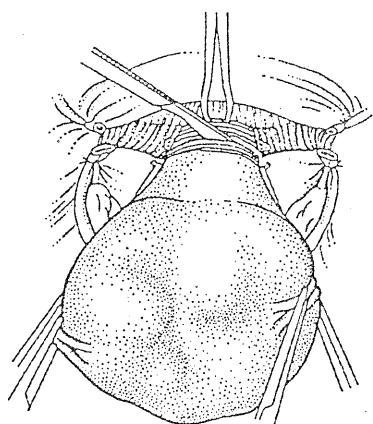
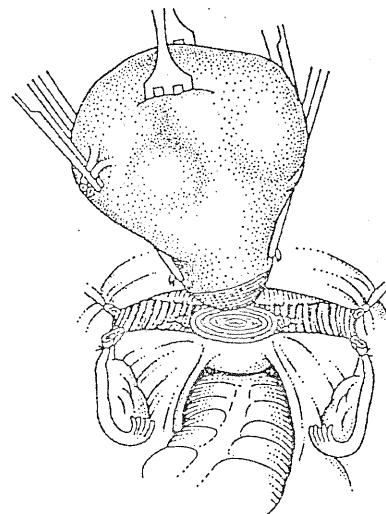
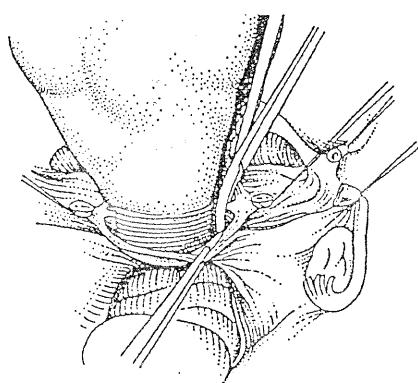
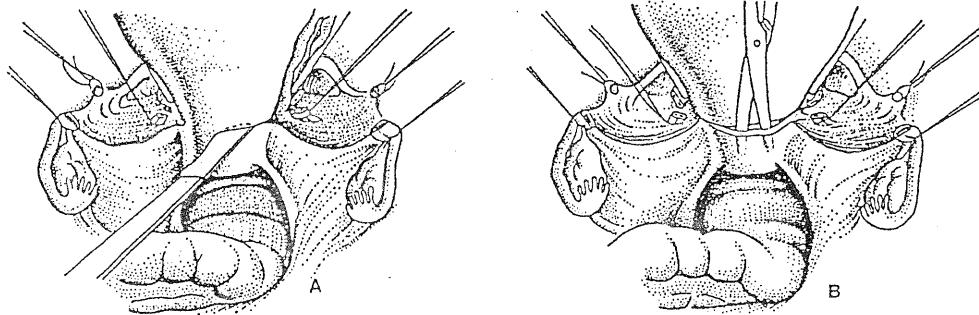


Fig. 34-23. Incisión sobre la fascia cervical y separación de ésta de los tejidos subyacentes.



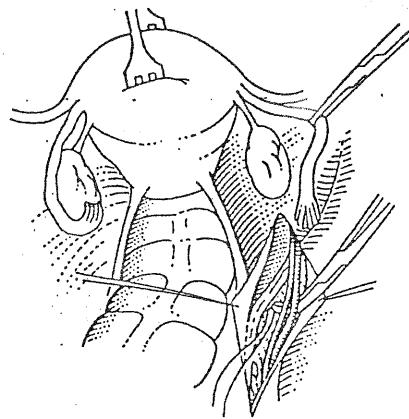


Fig. 34-29. Operación de Wertheim-Meigs. Apertura del peritoneo y ligadura de los vasos ováricos (lado derecho).

útero y los anexos, se procederá de la manera siguiente:

1º Una vez abierto el abdomen, se liberan y movilizan los tumores anexiales inflamatorios, si están presentes.

2º Se procede luego a la sección de los ligamentos infundibulopélvicos.

3º Ligadura y sección de los ligamentos redondos.

4º Sección de las hojas de los ligamentos anchos y del peritoneo vesicouterino.

Los pasos siguientes son los de la histerectomía total o subtotal.

Operación radical por carcinoma cervical. En caso de carcinoma cervical, si está indicada la intervención quirúrgica, se efectuará la colpoanexohisterectomía total ampliada (operación de Wertheim), a la cual se agrega la linfadenectomía pélviana (operación de Wertheim-Meigs).

Los tiempos más importantes de la técnica son:

1º Expuesto convenientemente el campo operatorio, se practica una incisión en el peritoneo por fuera del cruzamiento del uréter con la arteria ilíaca primitiva. Se ligan y seccionan los vasos ováricos (fig. 34-29).

2º Traccionando el útero hacia arriba se hace una amplia incisión trasversal del peritoneo vesicouterino (fig. 34-30).

3º Ligadura y sección del ligamento redondo cerca de la pared pélvica. Unión de las incisiones peritoneales superior e inferior. Con la amplia separación de los labios de la incisión peritoneal se expone el lecho celuloadiposo por el que trascurren los grandes vasos (fig. 34-31).

4º Disección y extirpación de la atmósfera celulograsosa, donde se hallan los ganglios, que cubre el psoas por fuera de la arteria ilíaca primitiva, hasta llegar hacia abajo a la parte superior del espacio obturador y alrededor de los vasos ilíacos, despojándolos de ese tejido y sus ganglios hasta la fosa obturatriz (fig. 34-32).

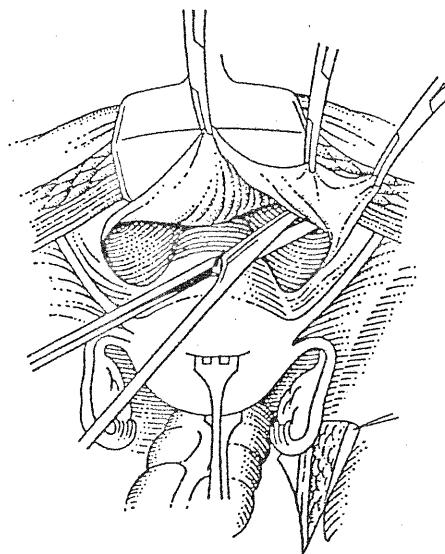


Fig. 34-30. Operación de Wertheim-Meigs. Incisión del peritoneo vesicouterino.

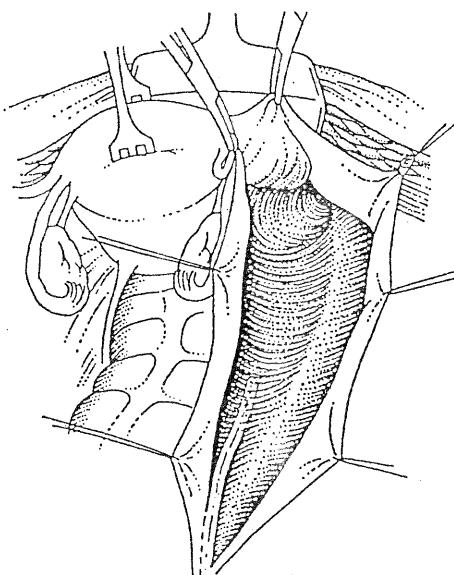


Fig. 34-31. Operación de Wertheim-Meigs. Unión de las incisiones superior e inferior.

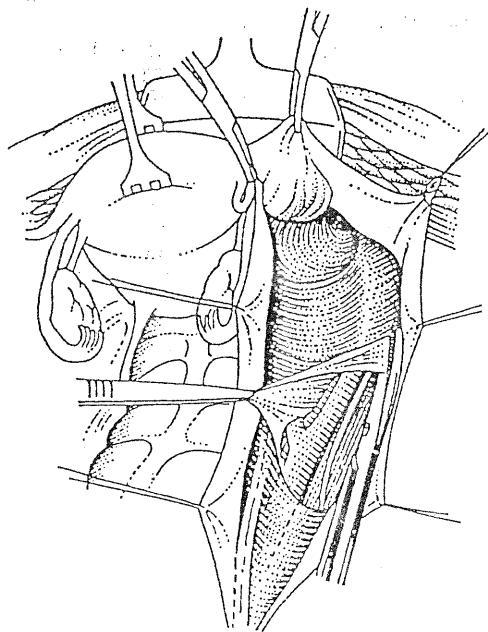


Fig. 34-32. Operación de Wertheim-Meigs. Extirpación del tejido celuloadiposo que rodea los grandes vasos y sus vecindades.

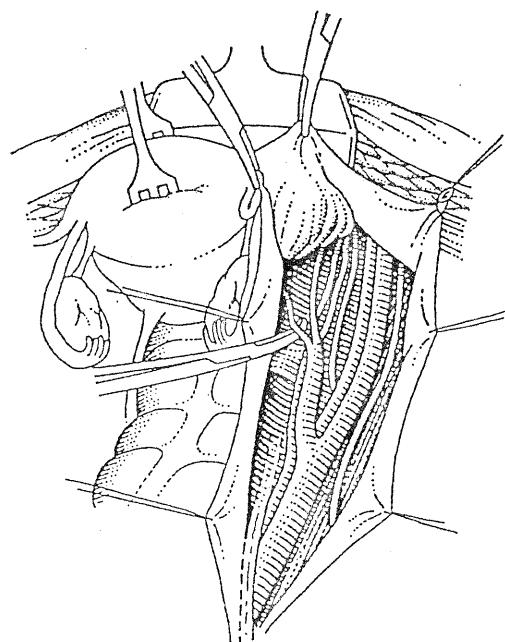


Fig. 34-33. Ligadura y sección de la arteria uterina.

5º Exposición de la arteria iliaca interna con sus vasos; identificación de la arteria uterina, la cual es ligada y seccionada.

6º De la misma manera se procede con las venas uterinas (fig. 34-33).

7º Disección de la atmósfera grasosa que rodea al uréter hasta llegar donde los vasos penetran en la vejiga (fig. 34-34).

8º Idéntico proceder en el lado opuesto (1 a 7).

9º Desprendimiento del uréter del peritoneo hasta donde se seccionó la arteria uterina.

10º Traccionado el útero hacia arriba con dos pinzas, se toma la vejiga, la cual por disección es separada de la vagina. El uréter es liberado hasta el túnel que lo conduce a la vejiga.

11º El uréter debe ser aislado de ese túnel; un plexo venoso se encuentra por encima y otro por debajo de él. Se introduce cuidadosamente un clamp en el conducto bajo los vasos citados (fig. 34-35) y se secciona el tejido conectivo que cubre al uréter (fig. 34-36).

12º Desprendido el uréter en ambos lados hasta su entrada en la vejiga se continuará con la disección hasta exponer la vagina en una longitud suficiente.

13º El recto debe separarse ahora de la pared posterior de la vagina. Traccionado el útero hacia la síntesis, el peritoneo puesto en tensión es incidido y se

secccionan ambos ligamentos uterosacros y el peritoneo rectal. La hoja peritoneal levantada por medio de los clamps permite separar fácilmente al recto de la vagina en una buena extensión (fig. 34-34).

14º Quedan expuestos los parametros. Se colocan pinzas de Wertheim en su parte más externa y se los va seccionando y ligando (fig. 34-38, A y B). El útero se halla entonces unido solamente a la vagina por una porción de tejido paravaginal, que es disecado.

15º Aproximadamente la mitad de la vagina debe ser extirpada. Uno o dos grandes clamps de Wertheim, de ángulos rectos, se colocan en este órgano para ser seccionado (fig. 34-39).

16º Una vez practicada la sección de la vagina, se extrae el útero con los tejidos parauterinos. Cierre de la vagina dejando un pequeño drenaje (fig. 34-40).

17º Peritonización, comenzando por los extremos superiores de las incisiones peritoneales.

Extirpación de miomas uterinos conservando el útero (miomectomía). En caso de *mioma subseroso pediculado* su exéresis es sencilla; según el grosor del pedículo, se lo secciona a ras del útero o practicando una cuña en su base de implantación; luego se efectúa su sutura con puntos separados.

Cuando el desarrollo del mioma es intraligamentario, una vez practicada la apertura del ligamento

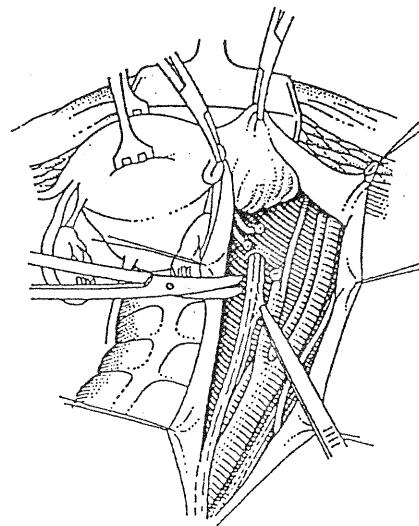


Fig. 34-34. Operación de Wertheim-Meigs. Disección de la atmósfera grasa que rodea al uréter.

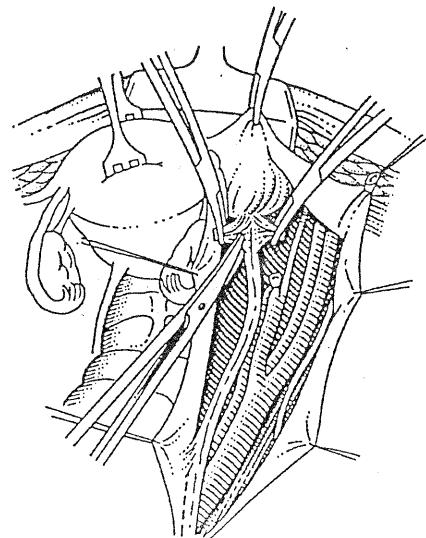


Fig. 34-36. Sección del tejido conectivo que cubre la entrada del uréter en la vejiga.

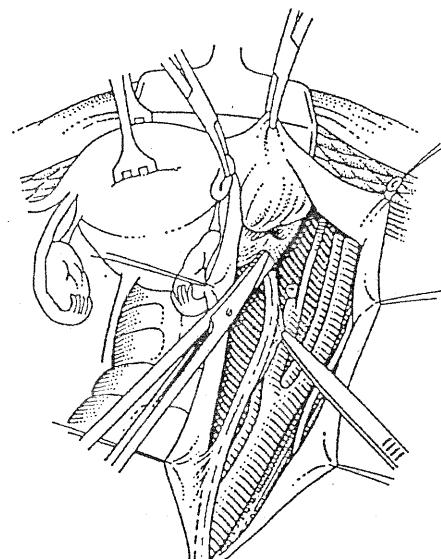


Fig. 34-35. Disección del uréter en la vecindad de la vejiga.

ancho se separa obtusamente el mioma de sus conexiones introduciendo una tijera curva, roma, entre el tumor y el peritoneo; luego se lo toma con pinzas erinas y se lo tracciona hacia fuera seccionando con bisturí o con tijera las adherencias al útero (fig. 34-41). Se tomarán las providencias necesarias para no

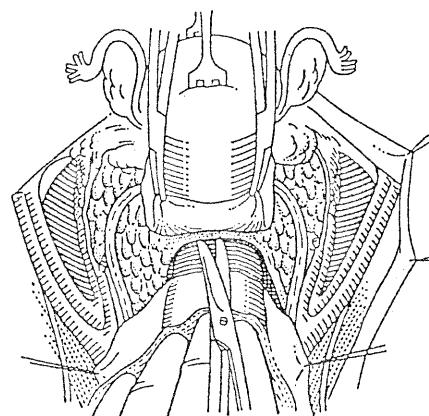


Fig. 34-37. Exposición de la vagina.

herir al uréter, que en estas eventualidades puede hallarse desplazado. Extirpado el mioma, se sutura la brecha producida en el ligamento ancho.

Para extirpar los nódulos *intersticiales* miomatosos se practica:

1º Una incisión lineal o losángica, según el tamaño del blastoma, que se profundiza unos milímetros, hasta llegar al plano de clivaje que existe entre la seudocápsula tumoral y el mioma.

2º Separados los bordes de la incisión, se toma fuertemente el tumor con una pinza erina, se introduce una tijera curva cerrada en el plano de clivaje y se

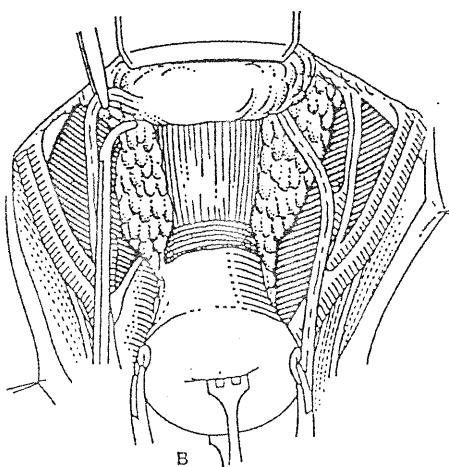
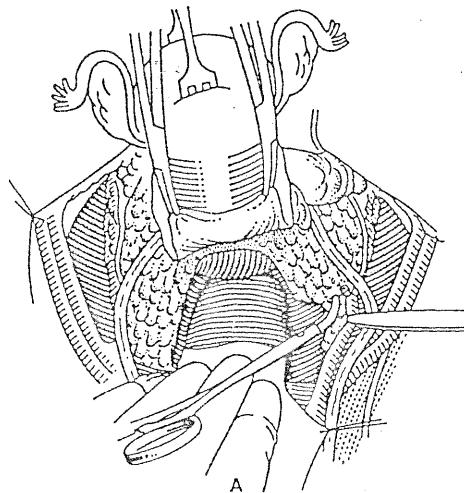


Fig. 34-38. Operación de Wertheim-Meigs. Sección de los parametrios.

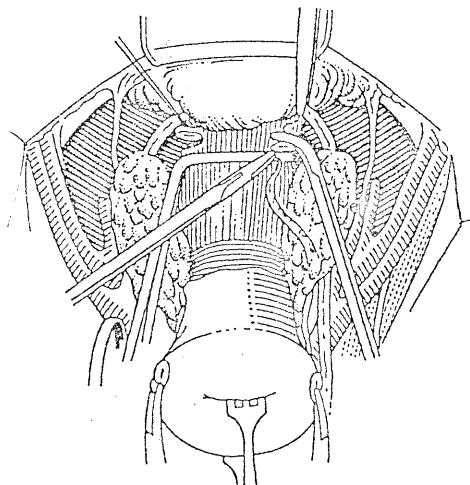


Fig. 34-39. Operación de Wertheim-Meigs. Sección de la vagina.

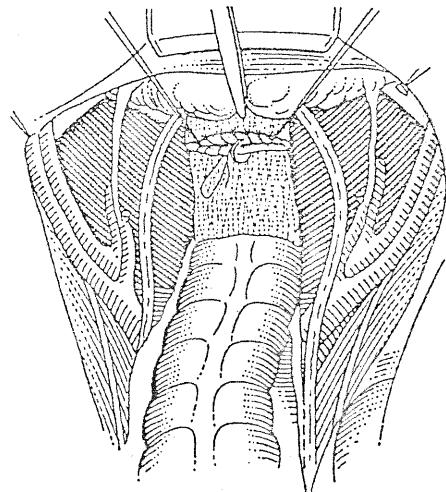


Fig. 34-40. Operación de Wertheim-Meigs. Cierre de la vagina.

la retira entreabriendo sus ramas, practicándose así la divulsión necesaria. Las adherencias firmes se seccionan (fig. 34-42).

3º Extraído el nódulo miomatoso, se cierra la cavidad dejada por el tumor con puntos en equis separados, comenzando en su parte más profunda. Las últimas suturas toman al miometrio y la serosa peritoneal.

Cuando se deben enuclear numerosos nódulos, la hemorragia puede ser intensa. Para evitarla se puede

efectuar el *bloqueo circulatorio previo* mediante la *técnica del lazo de Borrás* (fig. 34-43), que se practica de la manera siguiente:

Se hace una incisión transversal en el peritoneo del pliegue vesicouterino, que se prolonga en ambos lados hasta llegar a 1-2 cm de cada ligamento redondo. Liberación de la vejiga de sus conexiones uterinas por disección obtusa.

Con la punta de un *clamp* se perfora la hoja poste-

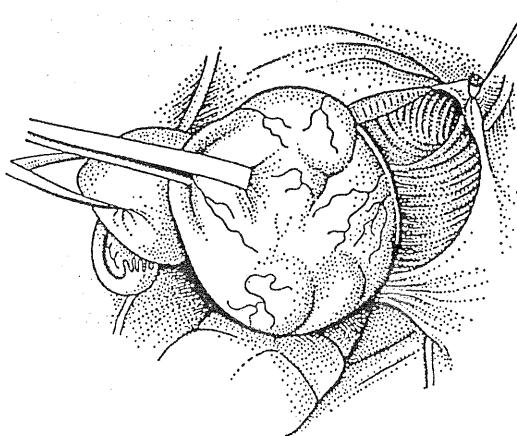


Fig. 34-41. Extirpación de un mioma intraligamentario.

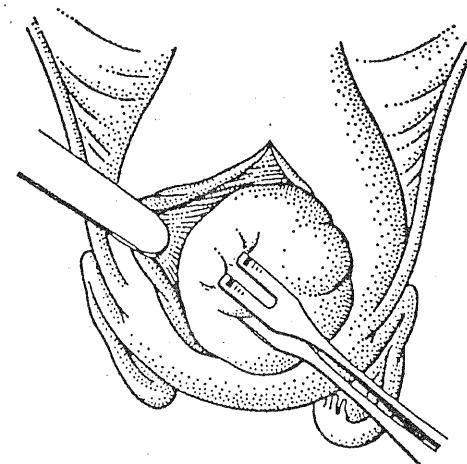


Fig. 34-42. Miomectomia.

rior del ligamento ancho a la altura del istmo y a 1 cm por fuera de él. Una vez que la punta del *clamp* se asoma en la incisión anterior del peritoneo, se loentreabre y se toma el extremo de un tubo de goma fino y elástico, que al retirar el *clamp* queda alojado dentro del ligamento ancho. Se procede del mismo modo en el lado opuesto y se toma el otro extremo del tubo de goma, al que también se lo hace atravesar el ligamento ancho llevándolo a la cara posterior. Ambos extremos del tubo de goma se toman con una pinza de Kocher, de la cual se tracciona suavemente manteniendo fijo el útero. Con otra pinza se ajusta el tubo de goma, que se adapta sobre el istmo comprimiendo ambas arterias uterinas, de modo que se suprime la corriente sanguínea más importante que irriga el útero. Para interrumpir la corriente sanguínea proveniente de las arterias ováricas se coloca en cada lado, en las vecindades del útero, un *clamp* con sus ramas revestidas por tubos de goma.

Operaciones para corregir vicios de posición uterina. Son numerosos los procedimientos quirúrgicos que se han empleado para corregir la retroposición uterina, defecto al que se atribuyó en un tiempo exagerada importancia. En la mayoría de los procedimientos se utilizan los ligamentos redondos para establecer al útero en su posición normal, o sea que se practica una *ligamentopexia*.

Método de Döderis. Consiste en llevar el útero hacia adelante suturando a la pared anterior del abdomen un asa de cada ligamento redondo. Se procede en la forma siguiente:

1º Tomando con pinzas los ligamentos redondos en varios lugares se busca el punto que llevado hacia la pared del abdomen mejor adelanta y levanta al útero.

2º Se labra a cada lado de la línea media un túnel

perforando con una pinza a la altura de las espinas ilíacas anterosuperiores la aponeurosis y el músculo del recto anterior del abdomen, a unos 2 o 3 centímetros de sus bordes externos.

3º A través del túnel formado con la pinza utilizada para ese fin se toma el ligamento redondo del lado correspondiente, en el sitio adecuado, y se lo exterioriza. Lo mismo se hace en el lado opuesto.

4º Las asas de los ligamentos redondos se fijan a los músculos rectos respectivos mediante 2 o 3 puntos con hilos no reabsorbibles (fig. 34-44).

5º Despues de fijar las asas de los ligamentos redondos, el fondo de saco vesicouterino resultante se

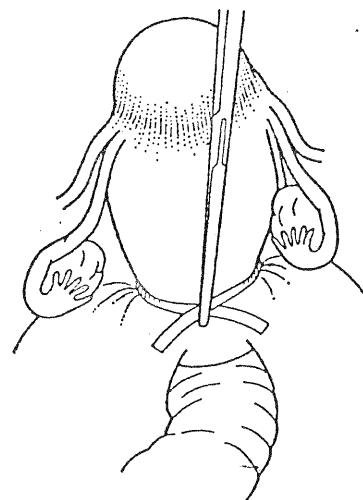


Fig. 34-43. Lazo de Borrás

ocuye con unos puntos separados para evitar la introducción de alguna asa intestinal y el ileo consecutivo.

6º Cierre del abdomen de la manera corriente. Este procedimiento es antifisiológico, pues fija un órgano a la pared anterior del abdomen.

Operación de Baldy-Webster. Es una ligamentopexia que se efectúa de la siguiente forma:

1º Atraido el útero hacia fuera, se practica una perforación en el ligamento ancho de cada lado, en las vecindades de los bordes uterinos y debajo de los ligamentos uteroováricos.

2º Por cada uno de estos ojales se hace pasar un asa del ligamento redondo del mismo lado.

3º Ambas asas se suturan en la cara posterior del útero. Las asas de los ligamentos redondos pueden ser pasadas por brechas labradas en el mesosalpínx, por debajo de la porción istmica de las trompas y por encima de los ligamentos uteroováricos cerca de los bordes uterinos (*operación de Franke*).

Operación de Bolla. Con un solo punto en equis se hace la ligamentopexia. Mediante una aguja enhebrada con hilo de seda o material no reabsorbible se toma el ligamento redondo de un lado, el fondo uterino y el ligamento redondo opuesto. Al anudarse el punto, los dos ligamentos redondos quedan acodados y fijos en el fondo uterino. Puede agregarse a este procedimiento el de Pestalozza, que consiste en abrir el peritoneo del fondo de saco vesicouterino y suturar la hoja vesical al fondo del útero.

Corrección de malformaciones uterinas. Tanto las pequeñas malformaciones como las muy acentuadas no justifican intervenciones quirúrgicas para su co-

rrección, en unas por no mejorar la fertilidad y en otras porque las condiciones anatómicas no son favorables para una reconstrucción aceptable.

De las operaciones ideadas para este fin, por lo general sólo se emplean la hemihisterectomía y la metroplastia.

La *hemihisterectomía* (semejante a una salpingectomía) casi siempre se practica para extirpar el hemiútero de un útero bícorne asimétrico o de un cuerno rudimentario accesorio.

La *metroplastia* es un procedimiento que se utiliza para corregir malformaciones de mediana cuantía (útero bícorne simétrico, útero tabicado). La técnica más común es la de *Strassmann* (fig. 34-45), cuyos tiempos son:

1º Incisión trasversal sobre el fondo uterino (llegando a 1 cm de cada trompa) y apertura de la cavidad de ambos hemiúteros (fig. 34-45 A).

2º Sección con tijera recta del tabique medio que las separa (fig. 34-45 B).

3º Formación de una cavidad uterina única suturando en dos planos las paredes de la incisión operatoria en sentido anteroposterior, para lo cual se traciona hacia adelante la parte media del labio anterior de la brecha uterina y hacia atrás la parte media del labio posterior (fig. 34-45 C y D).

Antes de iniciar la sutura es conveniente colocar en la cavidad resultante un tubo de material plástico, uno de cuyos extremos se hace salir por el cuello hasta la vagina, para su ulterior extracción, mientras que el otro extremo del tubo permanece arrollado en el interior del útero. El tubo se extrae por la vagina a los 4-5 días.

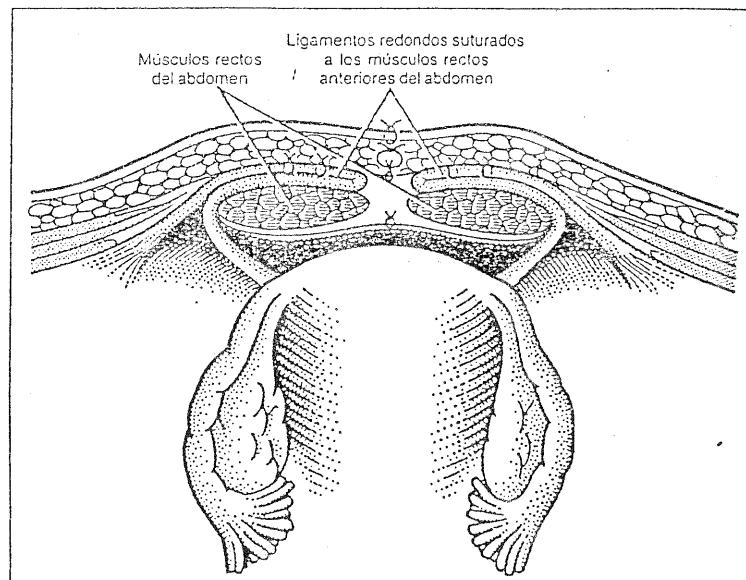


Fig. 34-44. Operación de Do-

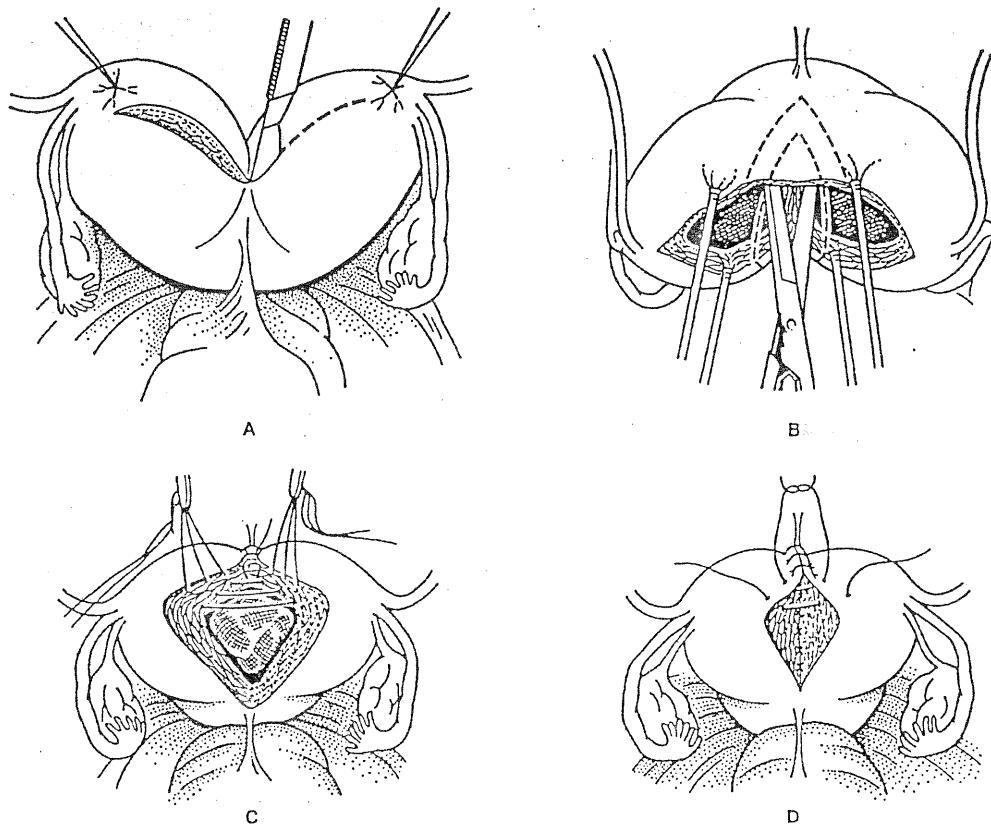


Fig. 34-45. Operación de Strassman. A, Incisión sobre el fondo de ambos hemiúteros; B, sección del tabique que separa ambas cavidades; C y D, sutura.

En casos pronunciados de úteros bicornes, una vez abiertas las cavidades, se individualizará el orificio interno (o los dos si se trata de un *bicornis*) y se secciona el espolón inferior; si son dos los cuélllos, se reseca el *septum*. Reunificación de ambas cavidades en una sola mediante sutura anteroposterior.

OPERACIONES POR VÍA VAGINAL

Hay procesos ginecológicos que sólo es posible abordarlos por vía vaginal; en cambio, otros pueden serlo tanto por vía vaginal como abdominal. En tales circunstancias el cirujano tomará en cuenta las ventajas y desventajas que estas vías ofrecen respecto del caso particular, para finalmente optar por la que a su juicio sea la más adecuada.

Planteada la alternativa debe preferirse la vía

vaginal, pues es tolerada mucho mejor y el posoperatorio transcurre prácticamente sin molestias o con trastornos mínimos.

Sin embargo deben valorarse los diversos elementos que conforman la pelvis y los que se hallan alojados en ella:

- 1) Amplitud pelviana, deformidades, anquilosis coxofemoral, etcétera.
- 2) Tonicidad de los músculos pélvianos, en particular el elevador del ano.
- 3) Amplitud y elasticidad de la vagina.
- 4) Estado del tejido pelvisubperitoneal; elasticidad de los parametros, retracciones resultantes de celulitis pelviana o de la involución senil.
- 5) El útero debe ser ampliamente movilizable; en caso dudoso, no se empleará la vía vaginal, así como tampoco si un tumor con asiento uterino tiene un diámetro que excede los 8-10 centímetros.

Para la cirugía vaginal es necesaria una buena posición de la paciente en la mesa de operaciones. La enferma se coloca en posición ginecológica forzada, con los muslos bien separados y flexionados sobre el abdomen. Las nalgas deben sobresalir de la mesa, de manera que el perineo sea la parte más saliente. La anestesia debe producir una buena relajación muscular. La antisepsia se practicará sobre el pubis ya rasurado, la vulva y regiones vecinas; con la ayuda de una valva introducida en la vagina se practica su desinfección mediante un lavado con solución antiséptica. Con sábanas y compresas grandes se aisla el campo quirúrgico. El ano debe quedar cubierto. Los labios menores se mantendrán separados mientras dure la operación, suturándolos con un punto en cada lado a partes vecinas.

Plastia vaginal anterior. Cistocele

Es un procedimiento muy utilizado, que se efectúa con la siguiente técnica:

1) Tomando el cuello uterino con una o dos pinzas erinas, se lo tracciona hacia abajo y hacia fuera. Incisión media desde 1 cm por debajo del meato uretral hasta el lugar donde la mucosa vaginal se continúa con la cervical (o sea, el último pliegue trasversal de la vagina) (fig. 34-46).

2) Disección de la mucosa vaginal a ambos lados

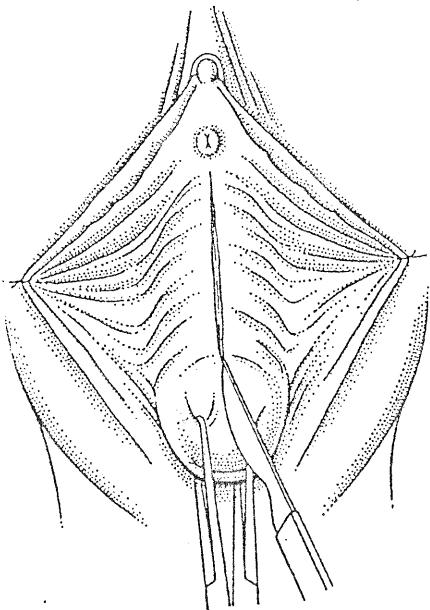


Fig. 34-46. Incisión mediana de la pared vaginal anterior.

de la incisión con bisturí (fig. 34-47) y luego con tijera o gasa montada (fig. 34-48); esta disección será amplia, tanto en la zona vesical como en la uretral.

La disección también se puede comenzar practicando una incisión trasversal en el lugar de reflexión sobre el cuello de la mucosa vaginal y decolando hacia arriba con el extremo romo de una tijera de Mayo.

Mayo.

3) Tomadas ambas hojas vaginales con pinzas de Duval o similares, son mantenidas tensas por los ayudantes. Se procede a separar del cuello uterino la vejiga prolapsada; al levantar la vejiga aparecen entre ella y el cérvix unas fibras resistentes (tabique supravaginal), que se han de seccionar para penetrar en el tejido laxo dispuesto entre la vejiga y el cérvix (fig. 34-49). En las partes laterales aparecen los "pilares de la vejiga", que se ponen tensos al colocar y levantar un separador en el espacio disecado.

4) Para corregir el cistocele (la vejiga ahora está separada del cuello) se practica el fruncimiento del tejido de sostén perivesical, pudiéndose hacer suturas sucesivas en jareta (Gersuny) en un número que depende del volumen del cistocele, o con puntos separados trasversales que toman la mayor cantidad de tejido periuretral y perivesical de ambos lados (fig. 34-50). Si el cistocele se acompaña de incontinencia de orina al esfuerzo es necesario colocar puntos sepa-

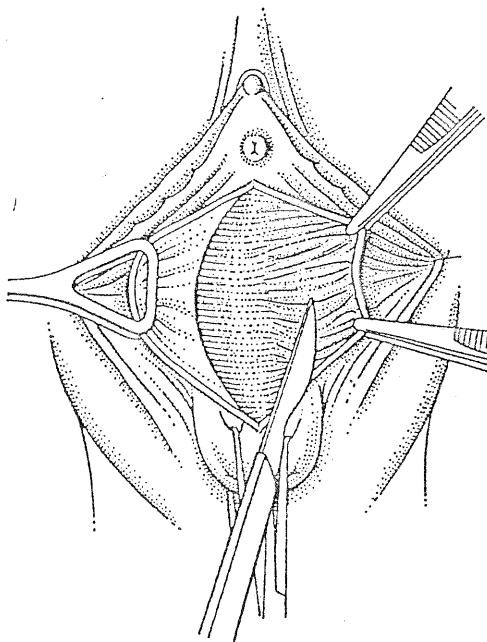


Fig. 34-47. Dissección de la vagina con bisturí.

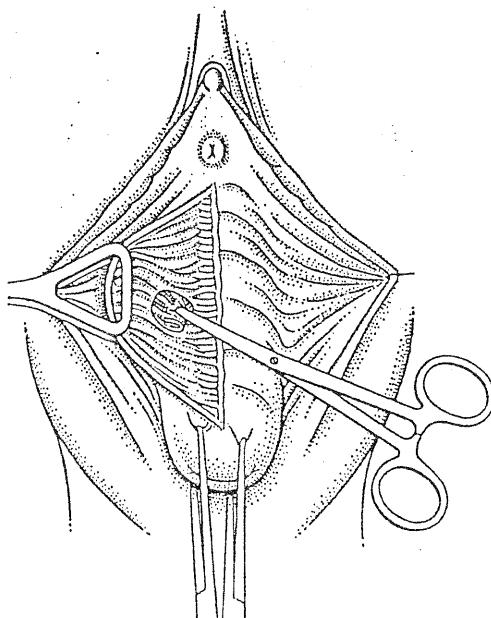


Fig. 34-48. Desprendimiento de la pared vaginal anterior de la fascia con gasa montada.

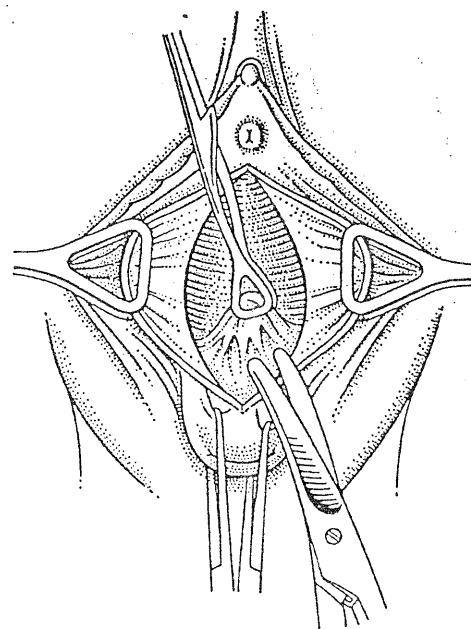


Fig. 34-49. Separación de la vejiga prolapsada del cuello uterino.

rados trasversales en U tomando tejidos parauretrales vecinos a la vejiga (puntos de Kelly).

5) Resección del exceso de mucosa vaginal.

6) Sutura de la pared vaginal con puntos separados comenzando por el extremo superior.

Plastia vaginal posterior. Reconstrucción del perineo (colpopéneorrafia con miiorrafia de los elevadores)

Tiene como finalidad restablecer el núcleo fibromuscular, "la cuña perineal", soporte de importancia capital en el complejo aparato de fijación genital. La colpopéneorrafia es un tiempo fundamental en cualquier operación correctora del prollapso genital, puesto que si el piso pelviano no es convenientemente reparado, la recidiva será su consecuencia. Su técnica es la siguiente:

1) Con dos pinzas se toman los extremos de los labios menores (que en la mujer normal se unen en la comisura vulvar posterior); como control de que los puntos elegidos son correctos se juntan ambas pinzas en la línea media para comprobar si el introito que ha de resultar de la plastia tiene un diámetro que permite el pasaje de dos dedos.

2) Sección trasversal de la piel entre las dos pinzas, separando la mucosa vaginal de la piel perineal (fig. 34-51).

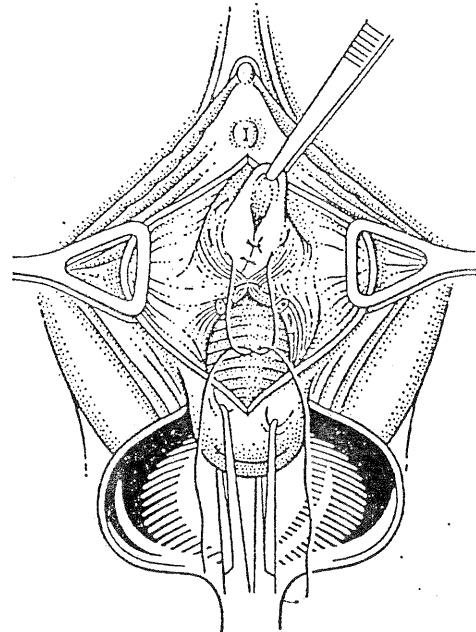


Fig. 34-50. Fruncimiento de la vejiga.

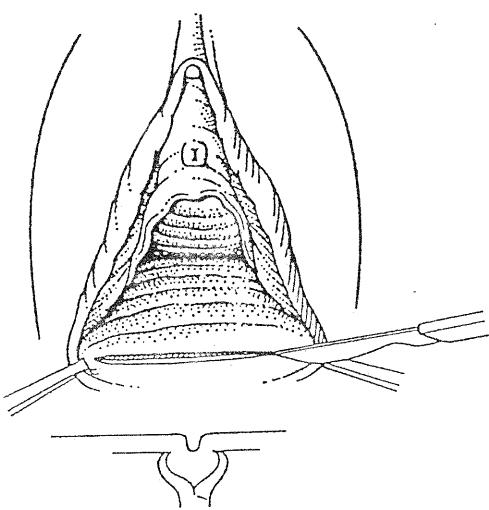


Fig. 34-51. Incisión colpoperineoplástica.

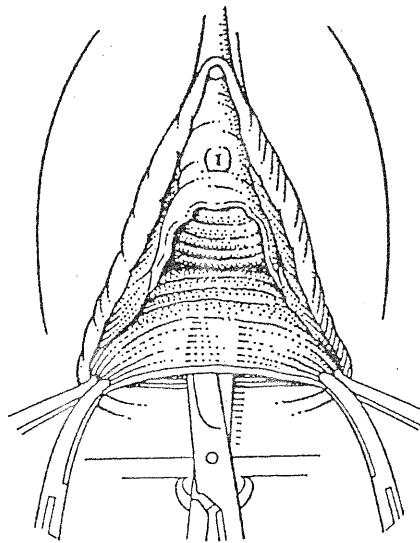


Fig. 34-52. Separación de la vagina de su fascia posterior.

3) Con una pinza triangular o de aro se toma el labio superior de la incisión y se tracciona hacia arriba. Con la punta de la tijera se seccionan las primeras adherencias fibrosas, y luego, introduciendo cerrada la tijera, se abre a medida que es retirada. De esta manera se va decolando ampliamente hacia los lados la mucosa vaginal, que queda separada del recto y del perineo (fig. 34-52).

4) Llegada la decolación hasta el extremo más alejado de la cúpula del rectocele, se toma en la línea media la mucosa vaginal con una pinza de Kocher. Resección del exceso de mucosa vaginal en la zona triangular entre las tres pinzas.

5) El rectocele según su volumen puede reducirse mediante una o dos jaretas con catgut crómico.

6) Miiorrafía de los elevadores (fig. 34-53). Se va en busca lateralmente de los "pilares" del elevador del recto. Una vez localizados, con una aguja curva fuerte enhebrada con catgut crómico se pasa a 1 cm del borde de cada pilar. Traccionando sin anudar ese hilo, se ponen bien a la vista porciones de los pilares del elevador, que se juntan en la línea media. Según conveniente, se colocan uno o dos puntos más arriba o abajo del primero. Luego se anudan todos formándose así una pared muscular entre el recto y la vagina.

7) Sutura de la mucosa vaginal con puntos separados afrontando correctamente sus bordes, comenzando por debajo de la pinza colocada como punto de reparo y finalizando en la comisura vulvar.

8) Sutura de la piel perineal (fig. 34-54).

Reparación del desgarro completo antiguo del perineo

En el desgarro completo del esfínter anal se halla comprendida a veces una pequeña extensión del recto; entre la pared vaginal y la rectal solo se halla una banda trasversal cicatrizal. En las vecindades de sus extremos se observan sendas depresiones resultantes de la retracción de los cabos del esfínter anal seccionados. La operación consiste en:

1) Despues de colocar las pinzas en el lugar que una vez unidos serán la comisura vulvar posterior, se reseca el tejido cicatrizal y se separa la vagina del recto, lo suficiente como para poder formar un acolchamiento entre ellos.

2) Reconocidos los extremos del esfínter anal, son atravesados por un hilo no reabsorbible, que no se anuda.

3) Los bordes del desgarro rectal se suturan con puntos separados.

4) Finalizada la sutura del recto, se anuda el hilo que toma los extremos esfínterianos reconstruyéndose así el esfínter anal.

5) Se procede a efectuar una colpoperineoplastia como ya fue descrita.

Operaciones sobre el cuello uterino. Conización del cérvix

Se la emplea con el fin de ampliar la información biópsica en caso de displasia grave o de carcinoma in situ.

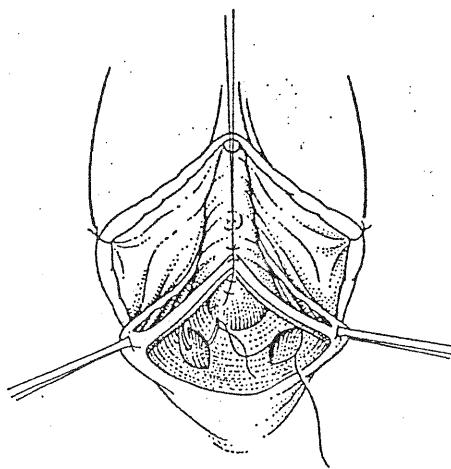


Fig. 34-53. Miorrrafia de los músculos elevadores del ano.

Para efectuar una conización, el cirujano debe tener una idea del diámetro de la base del cono, para lo cual se recurre a la prueba de Schiller. Una bujía de Hegar adecuada al calibre del conducto cervical permite ubicar el orificio cervical interno, que constituye el vértice del cono. Se colocan cuatro puntos tractores en horas 3, 6, 9 y 12 en el corte que ha de quedar en el cono, luego de haber efectuado la incisión de la mucosa, la cual en ningún momento debe ser tornada con instrumento alguno, puesto que será el material que utilizará el patólogo para el examen biopsico.

El punto en hora 12 se hace con hilo de lino y los restantes con catgut simple N° 2, para señalar al patólogo la ubicación de los cuadrantes.

La incisión circular exocervical circunscribe la lesión 5 mm o más por fuera de la zona delimitada por la prueba de Schiller. Se talla el cono con bisturí, cuyo extremo cortante debe llegar al orificio interno del cuello, que está señalado por la bujía de Hegar, la cual no se extrae mientras dura la operación (fig. 34-55).

La forma del cono es variable y está proporcionada por las características anatómicas del cuello. La hemostasia se hace por electrocoagulación de los vasos sanguíneos, o de preferencia, con puntos en equis.

La superficie cruenta se cubre con la mucosa que limita los bordes de la herida mediante puntos de Sturmdorf.

Amputación de la porción vaginal del cuello uterino

Se practica:

1º Incisión circular a 1 cm debajo del límite vesical.

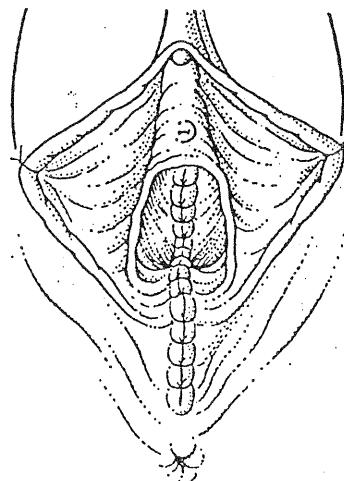


Fig. 34-54. Sutura terminada.

2º Desprendimiento de un manguito de mucosa vaginal.

3º Pinzamiento, sección y ligadura del tejido cervical situado a ambos lados, derecho e izquierdo, de la incisión, que incluye las arterias cervicales.

4º Amputación del cuello.

5º Puntos de Sturmdorf.

Puntos de Sturmdorf. Con una aguja fuerte, curva, triangular, enhebrada con catgut grueso, se la introduce en la cara anterior del cuello a 1-2 cm del borde seccionado y a 0,5 cm o poco más a la izquierda de la línea media; se atraviesa la pared anterior y se la hace salir por el conducto cervical. Con la misma aguja e hilo se toma el punto medio de la mucosa seccionada y luego se la hace recorrer el mismo camino en sentido inverso, saliendo a la derecha de la línea media en un punto equidistante de la entrada.

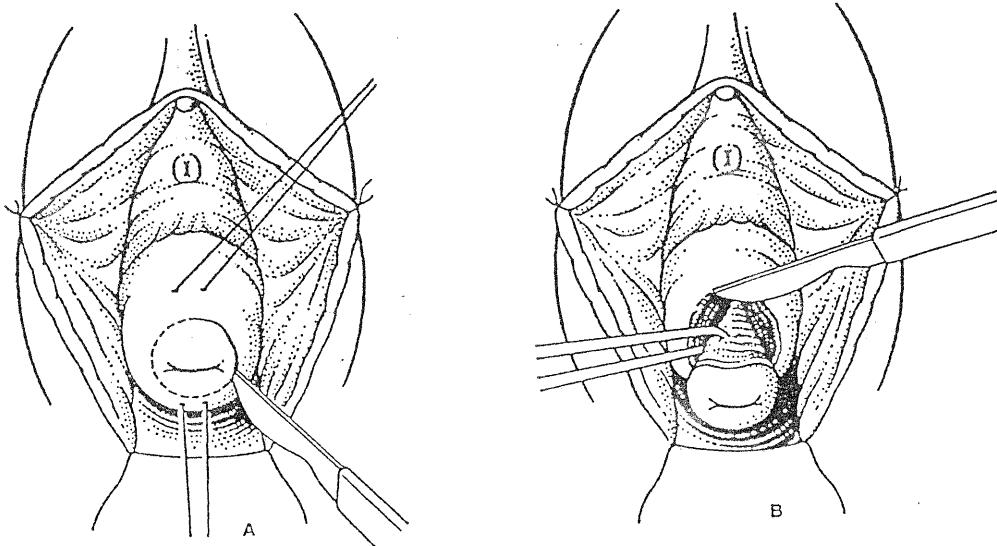
Al anudar el punto de la mucosa traccionada por el hilo cubre la superficie cruenta del cérvix amputado (fig. 34-56).

Con el labio posterior se procede de manera semejante. A ambos lados del nuevo orificio cervical quedan heridas mucosas que se cierran con dos o tres puntos separados.

Traqueloplastia (operación de Emmet)

Se practica en caso de desgarros cicatrizados, antiguos, unilaterales o bilaterales del cuello que producen preferentemente trastornos en relación con la fertilidad. Se procede de la siguiente manera:

1) Tomados con pinzas erinas ambos labios del cue-



lio, se circunscribe con una incisión la zona cicatrizal que se extirpa con el bisturí, tratando que las superficies creadas sean simétricas para obtener una buena cicatrización. Disección de un pequeño margen de mucosa vaginal de sus adherencias al cuello.
2) Sutura, comenzando en el ángulo o fondo del

desgarro cervical. En caso de desgarro bilateral es conveniente que el refrescamiento de las superficies de ambos lados llegue a la línea media para rehacer el orificio externo con puntos de Sturmdorf.

Corrección de la incompetencia del orificio interno cervical

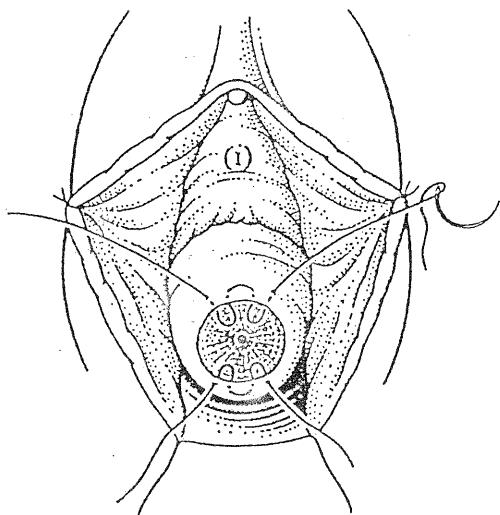
La insuficiencia del orificio interno puede ser tratada durante la gravidez, como prefieren la mayoría de los ginecotoracólogos, o en el útero no grávido.

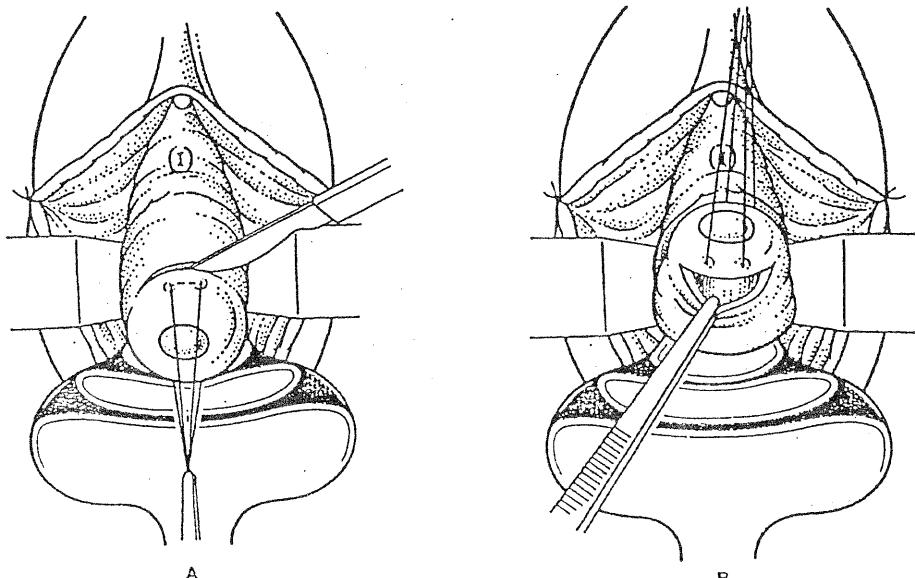
Durante la gravidez la corrección de la insuficiencia cervicocística se practica mediante un cerclaje a nivel del istmo uterino. Entre las diversas técnicas utilizadas, consideraremos el procedimiento de Shirodkar (fig. 34-57).

1º Se toman cuidadosamente los labios anterior y posterior del cuello, de preferencia con puntos guías, y se efectúa una incisión trasversal en la mucosa de su cara anterior y otra en la posterior a la altura del istmo y en una extensión de unos 3 cm; los labios de las heridas se desprenden ligeramente del tejido subyacente.

2º Con una aguja de Deschamp que lleva una tira de fascia (Shirodkar) o un grueso hilo de seda o de material sintético, se lo pasa por debajo de las mucosas que separan los extremos derecho e izquierdo de las incisiones anterior y posterior, de manera que el hilo circunscriba el istmo uterino. Una vez anudado, se cortan largos los cabos del hilo.

3º Se anuda el hilo por delante, cerrando el cer-





claje a la altura del orificio interno lo suficiente, pero evitando que sea en exceso.

4º Se hacen 3 o 4 puntos separados cerrando los bordes de las incisiones anterior y posterior.

Si en el momento de la intervención se observa la proyección de las membranas ovulares, con una gasa humedecida en suero fisiológico un ayudante rechaza hacia arriba el polo inferior del huevo, al tiempo que se procede a cerrar el cerclaje.

En vísperas de la fecha del parto o cuando comienzan las contracciones se tracciona de los cabos del hilo, libres en la vagina, y se corta con tijera el cerclaje.

Operaciones para el tratamiento del prolapo genital

Son numerosas las técnicas que se han empleado para el tratamiento del prolapo genital. Describiremos las más conocidas en nuestro medio.

Operación de Halban. 1º Los primeros pasos son similares a los descritos en *plastia vaginal anterior*. Ligados y seccionados los "pilares" vesicales (fig. 34-58), se libera la vejiga de la pared anterior del útero desprendiendo las fibras conjuntivas que forman el *septum supravaginal*.

2º Elevada la vejiga con un separador, se visualiza en la línea media el pliegue peritoneal vesicouterino. Se lo incide y con una erina se atrae el cuerpo del útero exteriorizándolo mientras se desplaza hacia atrás el cuello uterino (fig. 34-59 a 34-61).

3º Tomando con pinzas de pean el peritoneo vesical

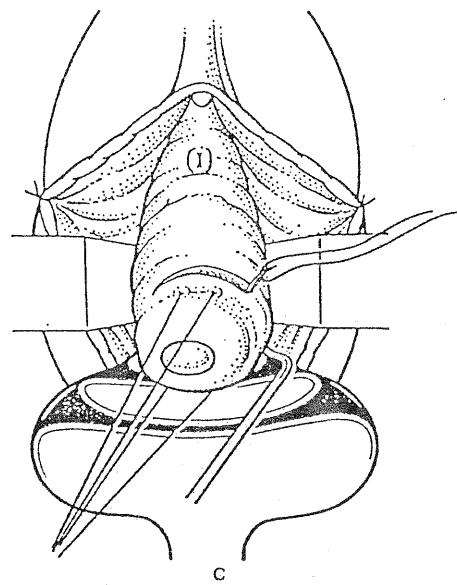


Fig. 34-57. Operación de Shirodkar.

y repitiendo las tomas cada vez más altas, se llega al vértice de la vejiga, lugar que ofrece máxima resistencia a su exteriorización.

4º Por medio de dos puntos de sutura laterales se fija el fondo del útero al vértice vesical (fig. 34-62). Rechazando al fondo uterino en forma gradual se

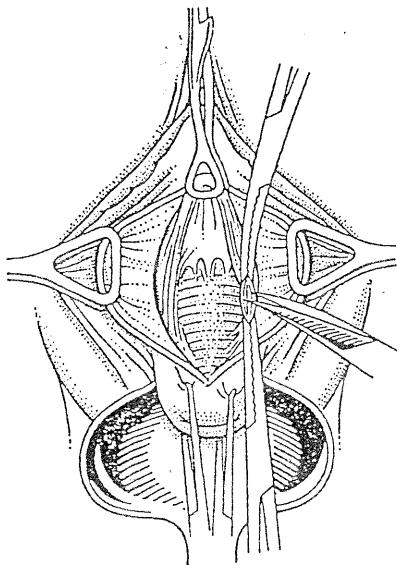


Fig. 34-58. Operación de Halban. Sección de los "pilares" de la vejiga.

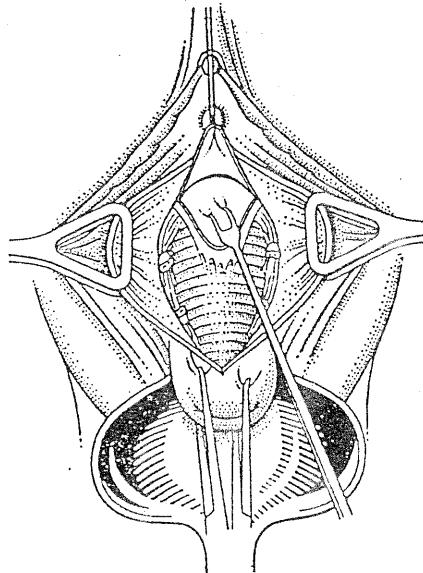


Fig. 34-60. Comienzo de la exteriorización del cuerpo uterino.

colocan nuevos puntos de sutura; de esta manera se han colocado dos hileras de puntos que aplican el fondo y la cara anterior del útero al peritoneo vesical, con lo cual se corrige la retroposición uterina y se anula el fondo de saco vesicouterino. En resumen: se ha practicado la *vesicosfijación uterina* (fig. 34-63).

5º Cuando la histerectomía revela una cavidad uterina mayor de 7 cm debe practicarse la *amputación del cérvix*, a fin de evitar la recidiva del proceso. Para ello desde el extremo inferior de la incisión vaginal inicial se traza otra circular que abraza al cuello y se desprende ligeramente la mucosa del tejido subyacente. Se pinzan, ligan y seccionan a cada lado las ramas cervicales de la arteria uterina, procediéndose luego a la amputación del cuello en forma conoide. La superficie cruenta se cubre con los colgajos de la mucosa vaginal mediante puntos de Sturmdorf.

A continuación se practica la *colpopérfineorrafia con nírrorrafia de los elevadores*.

Operación de Donald-Fothergill (operación de Manchester). En este procedimiento no se abre la cavidad peritoneal. El acortamiento por plegamiento de los ligamentos cardinales (parametrios laterales) eleva al útero y se corrige su retroposición.

Los primeros tiempos son los mismos que se cumplen al practicar la plástia vaginal anterior; luego se continúa de la siguiente manera:

1º Levantado el cuello se efectúa una incisión trasversal circular, hacia los lados y cara posterior.

2º Se toma con una pinza fuerte el tejido paracervical

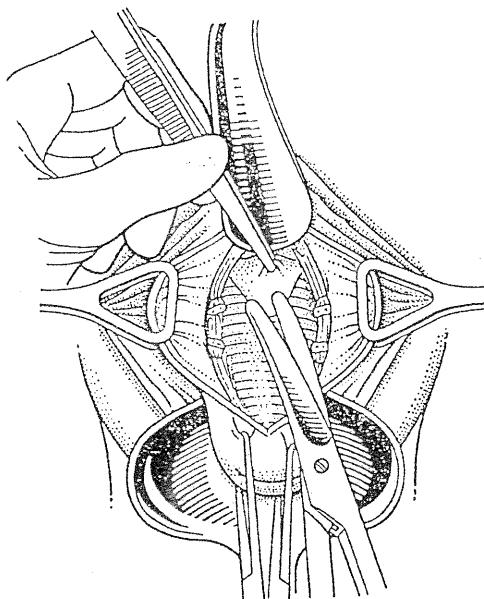


Fig. 34-59. Sección del pliegue peritoneal vesicouterino.

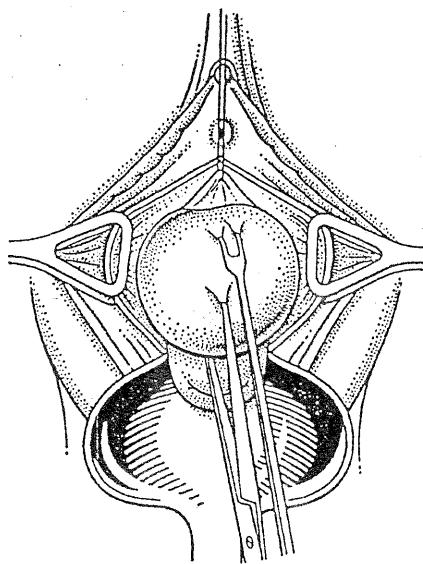


Fig. 34-61. Cuerpo uterino exteriorizado.

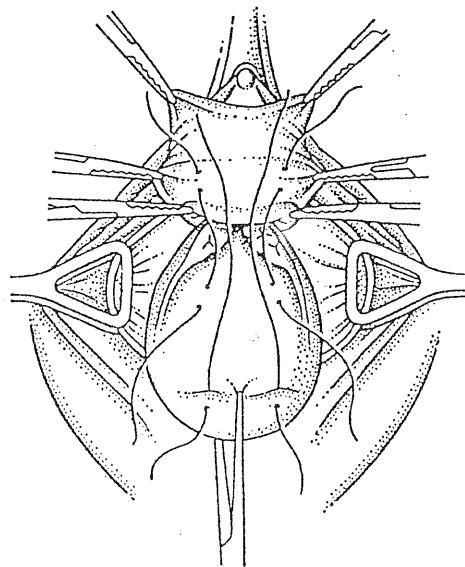


Fig. 34-62. Puntos de sutura vesicouterina (Halban).

y se lo liga por transfixión con catgut crómico, luego se lo secciona lejos de las ligaduras.

3º Amputación del cuello con bisturí.

4º Punto de Sturmdorf en el labio posterior.

5º El tejido paracervical (constituido por el ligamento cardinal) de un lado se une al del lado opuesto mediante 2 o 3 puntos que toman a ambos y a la pared cervical anterior (fig. 34-64). Estos puntos llevan al cuello hacia arriba y atrás colocando al útero en anteversión.

6º La pared anterior sobrante se reseca a ambos lados en una extensión suficiente como para que la sutura se efectúe sin tensión. Punto de Sturmdorf anterior.

7º Plastia vaginal anterior. Fruncimiento de la fascia pubovesicocervical. Si existe incontinencia de orina, se hacen previamente puntos en U de Kelly.

8º Plastia perineovaginal con miiorrafia de los elevadores.

Colpocleisis parcial

Operación de Neugebauer-Lefort. 1º Tomado el cuello con una pinza erina, se tracciona el útero hacia fuera, se reseca en las caras anterior y posterior de la vagina un rectángulo de mucosa de aproximadamente 2 cm de ancho y un largo cuyos extremos se hallan en las vecindades del introito y a unos 2 cm del orificio externo del cérvix.

2º Sutura de ambas superficies cruentas una con-

tra otra, comenzando en la parte más próxima al cuello; así se suturan los bordes del rectángulo, anterior con el posterior, lo que hace que el cérvix se desplace hacia atrás.

3º Una vez suturados los bordes laterales de las superficies cruentas quedan formados dos conductos laterales unidos por uno transversal a nivel del cuello, lo que permite la salida de secreciones.

Operación de Labhardt. En las mujeres ancianas se pueden aplicar otras técnicas de colpocleisis parcial, entre ellas se destaca la operación de Labhardt, que crea un perineo suivamente alto que llega casi a

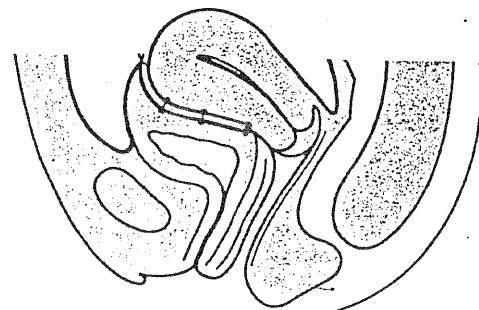


Fig. 34-63. Esquema que muestra el fundamento de la operación de Halban. Vesicosljjación.

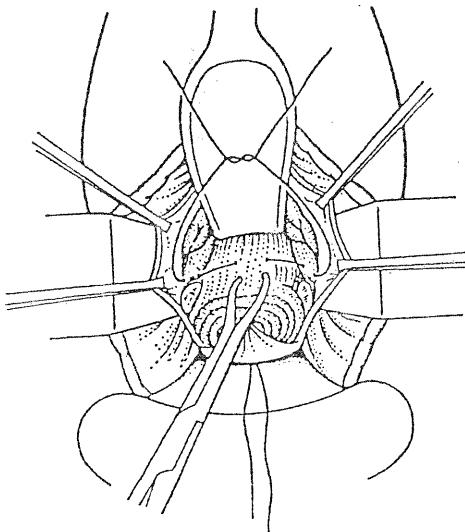


Fig. 34-64. Puntos de Fothergill.

la uretra formando un conducto vaginal muy estrecho.

Se procede de la siguiente manera:

1) Incisión curva que desde la comisura posterior se extiende en ambos lados hasta la proximidad del orificio uretral.

2) Desde ambos extremos de la incisión se practican otras dos en las paredes vaginales, paralelas a la uretra y en una extensión de 3 a 4 cm.

3) Desde los extremos de estas últimas incisiones se efectúan otras dos que, dirigidas oblicuamente, se unen en la línea media de la pared vaginal posterior.

4) Se extirpa la mucosa vaginal situada dentro de la figura pentagonal trazada con las incisiones.

5) Oclusión de la superficie resultante del despojo de la mucosa mediante puntos separados que parten desde el ángulo posterior y unen los bordes de las incisiones opuestas.

6) Terminada la sutura queda un conducto suburetral de pocos milímetros de diámetro.

Colpotomía posterior (celiotomía vaginal)

Se la practica principalmente para evacuar el pus en caso de absceso del Douglas.

1º Se toma con una pinza erina el labio posterior del cuello y se lo tracciona fuertemente exponiendo el fondo vaginal posterior.

2º Se punciona con una aguja gruesa el sitio donde es más prominente el absceso, dándole salida al pus seleccionado.

3º Guiado por la aguja se practica una pequeña incisión trasversal (o longitudinal) en la línea media,

que se profundiza hasta llegar a la cavidad del absceso.

4º A través de la incisión se introduce una pinza de Kocher y se abren sus ramas, agrandando así la brecha.

5º Evacuado el pus se coloca un tubo de drenaje.

Extirpación de un quiste de la glándula de Bartholin

1º Incisión arqueada sobre la parte más pronunciada del quiste siguiendo la curva del introito. Si es voluminoso, se hace una incisión losángica.

2º Con pinzas de Allis se separan los labios de la herida y se desprenden con bisturí o tijeras las bandas de tejido conjuntivo que unen al quiste con su lecho. Se pinzan y ligan los vasos que sangran.

3º Desde el fondo de la cavidad dejada por el quiste extirpado se practican suturas en varios planos. La sutura epidérmica se hace con puntos separados. Un procedimiento muy empleado hoy es la *marsupialización del quiste*, que se practica del modo siguiente (fig. 34-65): 1º Incisión losángica de la superficie cutánea y de la pared del quiste, cuyo contenido se evacua.

2º Marsupialización. Sutura con puntos separados de la mucosa del introito con la pared del quiste. Al cabo de pocas semanas el orificio resultante de la intervención se ha reducido notablemente.

Tratamiento quirúrgico de la incontinencia de orina al esfuerzo

Son numerosos los procedimientos quirúrgicos que se han empleado para el tratamiento de la incontinencia urinaria al esfuerzo, hecho que se explica porque estuvieron basados en los conceptos cambiantes sobre su patogenia. Unas, las más, se realizan por vía vaginal, otras por vía abdominal y las menos utilizan vías combinadas. Sólo nos referiremos a unas pocas, las que hoy son preferidas para los casos comunes.

Operación de Marshall-Marchetti-Krantz. Se practica por vía abdominal según la siguiente técnica.

1º Antes de comenzar la intervención se coloca en la vejiga una sonda de Foley.

2º Incisión en la línea media abdominal que comprende la piel, tejido celular subcutáneo y aponeurosis de los rectos anteriores del abdomen. Sin abrir la cavidad abdominal se expone la superficie peritoneal, separando ampliamente los músculos rectos cerca de su inserción.

3º Apertura del espacio prevesical, colocando la palma de la mano derecha sobre la superficie peritoneal y los dedos flexionados sobre el tejido celuloadiposo prevesical.

4º Identificación de la uretra y del cuello vesical (fig. 34-66). Un ayudante introduce dos dedos en la

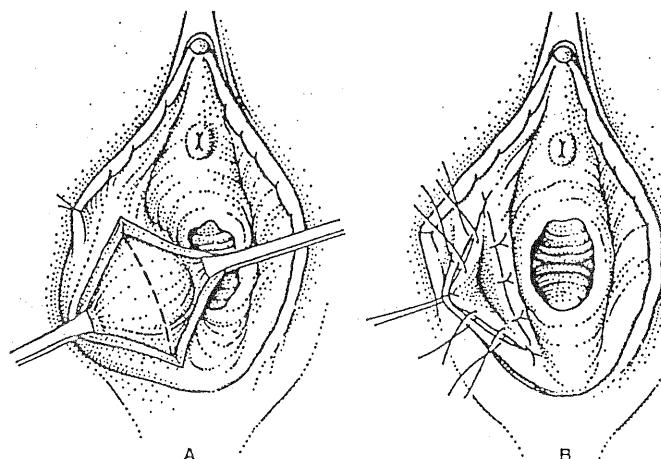


Fig. 34-65. Quiste de la glándula de Bartholin. Marsupialización.

vagina y a través de ella levanta el balón de la sonda de Foley, suavemente traccionada.

5º Colocación de la primera sutura con hilo de reabsorción lenta en el tejido parauretral derecho (lo más bajo posible), que a su vez toma el periostio de la cara posterior de la sinfisis pubiana (fig. 34-67). Este punto no se anuda todavía. En el lado izquierdo se repite la maniobra. Una vez realizada se anudan ambos puntos, acercando así la uretra a la cara posterior de la sinfisis (fig. 34-68).

6º Manteniendo elevado el balón de la sonda de Foley, se colocan un segundo, un tercero o más pares de puntos en orden ascendente.

7º Cierre de la pared abdominal por planos, dejando un pequeño drenaje en el espacio prevesical.

Operación de Burch. Es similar a la anteriormente

citada. Se siguen los mismos tiempos operatorios, como los referidos hasta el punto 3º.

4º Se introducen dos dedos de la mano izquierda en la vagina llevando los fondos de saco laterales hacia la sinfisis, de manera que entre ambos queda la uretra.

5º Una vez elevada la pared vaginal anterior se separan los dedos manteniéndolos alejados de la vejiga y se colocan en las eminencias de la pared vaginal, causadas por los dedos, sendas pinzas de Pozzi que servirán de tractor (esto permitirá maniobrar con ambas manos al cirujano y al ayudante). Si se prefiere, en lugar de pinzas se practican directamente los puntos que se mencionan a continuación.

6º Se colocan dos o tres puntos a los lados de cada pinza, los cuales a su vez son pasados a través de los

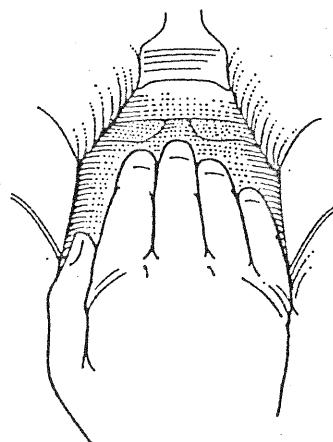


Fig. 34-66. Operación de Marshall-Marchetti. Exposición de la vejiga y la uretra.

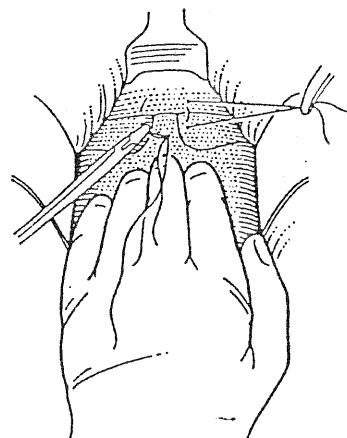


Fig. 34-67. Punto de Marshall-Marchetti.

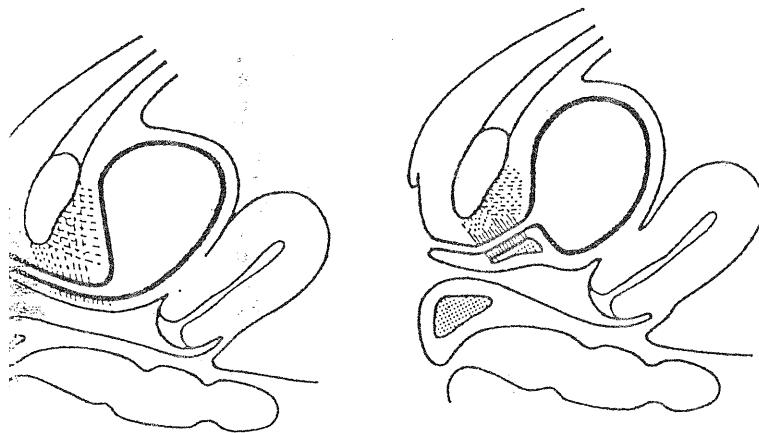


Fig. 34-68. Esquema que muestra la situación de la vejiga antes y después del tratamiento, según la técnica de Marshall-Marchetti.

ligamentos de Cooper, y se los anuda; de este modo la uretra cabalgue sobre la vagina suspendida restableciéndose el ángulo uretrovesical.

7º Cierre de la pared abdominal, dejando un pequeño drenaje en el espacio prevesical.

Operación de Kelly. Se coloca una sonda de Foley antes de comenzar la intervención quirúrgica. Por colpotomía anterior se expone la vejiga y se reconoce la uretra. Mediante una ligera tracción con la sonda de Foley se ubica el cuello vesical. Se practican dos o tres puntos de Kelly (puntos en U horizontales), que no se anudan (fig. 34-69): el primero a la altura del cuello vesical y los restantes a lo largo de la uretra proximal. Se anudan los puntos y se efectúa la colporrafia.

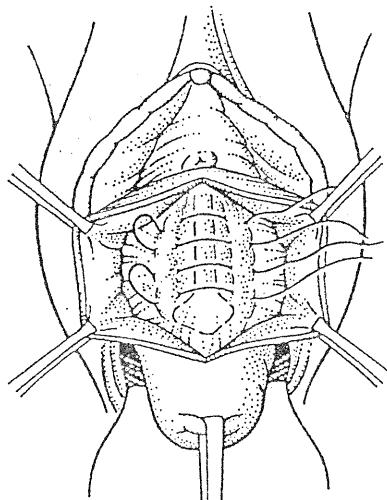


Fig. 34-69. Operación de Kelly.

Histerectomía vaginal

Los primeros pasos son similares a la operación de cistocele. Luego:

1º Desde el extremo inferior de la incisión inicial se practica otra circular que circunscribe al cuello. La vagina es desprendida de la cara posterior del cérvix siguiendo un plano de clivaje y se llega hasta el fondo de saco peritoneal posterior.

2º Expuesto el fondo de saco de Douglas, se lo secciona penetrando en la cavidad peritoneal (la hoja posterior del peritoneo se fija con un hilo guía).

3º Pinzamiento, ligadura y sección de los ligamentos uterosacros. Los cabos de los hilos de la ligadura no se cortan, sino que se dejan referidos para ser usados más tarde (fig. 34-70).

4º Traccionado el útero más abajo y lateralmente, se pinza la parte inferior de los ligamentos de Mackenrodt en el sitio donde se insertan en el cérvix; se seccionan y se ligan.

5º Manteniendo la tracción uterina, se ligan las arterias uterinas de cada lado y se seccionan.

6º Apertura del fondo de saco vesicouterino (la hoja anterior del peritoneo se toma con un hilo guía).

7º A través de esta abertura el fondo del útero es llevado hacia fuera con pinzas apropiadas (fig. 34-71).

8º Exteriorizado el fondo del cuerpo uterino, se practica la ligadura y sección del ligamento uteroovárico y la trompa de cada lado (fig. 34-72).

9º Ligadura y sección de los ligamentos redondos (los hilos se dejan largos sin cortar).

10º Sección y sutura de los tejidos del ligamento ancho de cada lado. Extracción del útero (fig. 34-73).

11º Sutura peritoneal, dejando extraperitonealmente los extremos de los ligamentos redondos y uterosacros, que se juntan en cada lado mediante suturas (fig. 34-74).

12º La vejiga es llevada a su posición normal y se reduce el cistocele, si existe, y se efectúan puntos de

Kelly para evitar una posible incontinencia urinaria al esfuerzo.

13º Resección del exceso de pared vaginal anterior.

14º Una aguja es enhebrada con uno de los cabos de la ligadura de los ligamentos redondos y uterosacros y se la hace pasar a través del extremo superior de la pared posterior de la vagina. La maniobra se repite en el lado opuesto (fig. 34-75).

15º Con puntos separados se cierran longitudinalmente los labios de ambas paredes vaginales.

16º Se anudan los hilos pasados a través de la pared posterior de la vagina, que unen a los ligamentos redondos y uterosacros, con lo cual la cúpula vaginal queda suspendida.

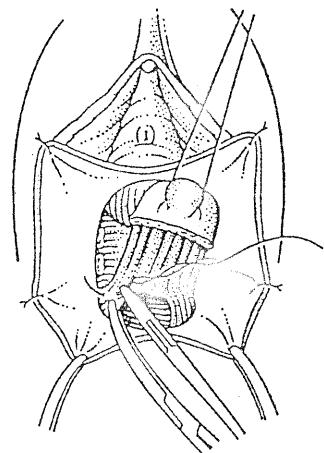


Fig. 34-70. Histerectomía por vía vaginal. Sección y ligadura de los ligamentos uterosacros.

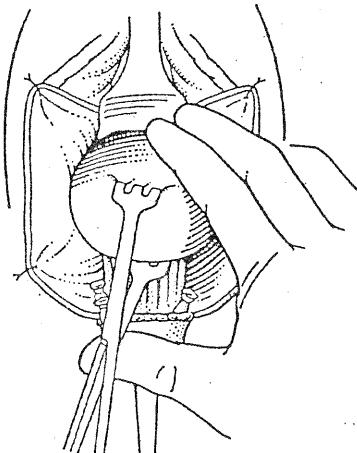


Fig. 34-71. Exteriorización del fondo del útero.

17º Colpopéneorrafia con miorrrafia de los músculos elevadores del ano.

18º Drenaje vesical con sonda transuretral o microtalla suprapubica.

Vulvectomía radical

1º Demarcación de la línea de incisión. Se han descrito numerosos tipos de incisiones, ideadas para conseguir el acceso más apropiado para la disección inguinocrural y la resección ganglionar; se adoptará la que convenga según el caso. Elegimos para nuestra descripción la propuesta por Parson y Ulfelder (fig. 34-76). Cuando el acceso a la zona ganglionar

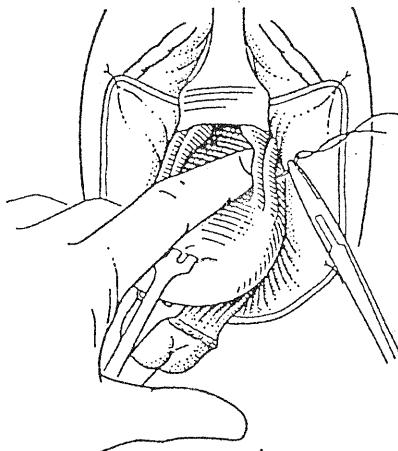


Fig. 34-72. Ligadura y sección de la trompa y ligamento uterovárico derecho.

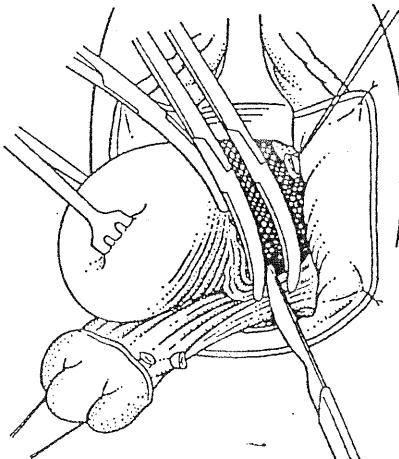


Fig. 34-73. Sección y sutura de los tejidos del ligamento ancho.

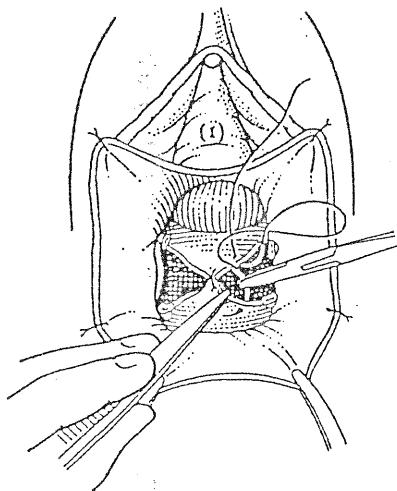


Fig. 34-74. Sutura peritoneal.

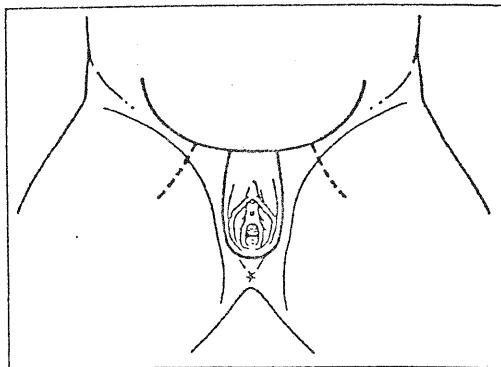


Fig. 34-76. Incisión cutánea. La línea punteada muestra las incisiones de derivación femoral.

inguinal es insuficiente, se amplía con incisiones que siguen el trayecto de los vasos femorales.

3º Colocados los separadores sobre el borde inferior de la incisión, a nivel de pliegue inguinal, se procede al vaciamiento de éste. Disección en bloque del tejido adiposo que contiene los ganglios inguinales superficiales y profundos. Ligadura distal de la vena safena (su extremo proximal queda incluido en el colgajo) (fig. 34-77).

4º Incisión de la fascia del sartorio sobre su borde interno, con lo cual se abre el conducto femoral y se diseña el tejido adiposo ganglionar (el ganglio más grande y más alto es el de Cloquet) que rodea la arteria y vena femorales por debajo de la fascia cribiforme. Se liga la safena en la desembocadura de la vena femoral (fig. 34-78).

5º El ligamento redondo se secciona en las proximidades de su extremo inferior, que se reseca con el bloque que contiene los ganglios (fig. 34-79). Se continúa la disección del bloque grasoso hacia la línea media y se llega hasta el periostio del pubis.

6º En el lado opuesto se efectúa el mismo procedimiento.

7º Movilizado en ambos lados el tejido graso que contiene los ganglios inguinales superficiales y profundos (fig. 34-80), se suturan los bordes cutáneos con puntos separados de hilo no absorbible, dejando sendos tubos de drenaje.

Si las circunstancias hacen sospechar que los ganglios pelvianos están comprometidos se practicará, previamente a lo descrito, la apertura de la pared anterior del conducto inguinal, que se prolongará hacia arriba seccionando los músculos anchos del abdomen. Se reclina manualmente el peritoneo (que lleva adherido al uréter) y con él las vísceras abdominales inferiores. De esta manera quedan al descubierto los gruesos vasos pelvianos con los ganglios que los acompañan. Expuesto convenientemente con valvas el campo operatorio, se lleva a cabo la linfadenectomía a partir de su límite superior (bifurcación de la arteria ilíaca primitiva) hacia abajo. Retiradas las valvas se coloca un tubo de drenaje y se

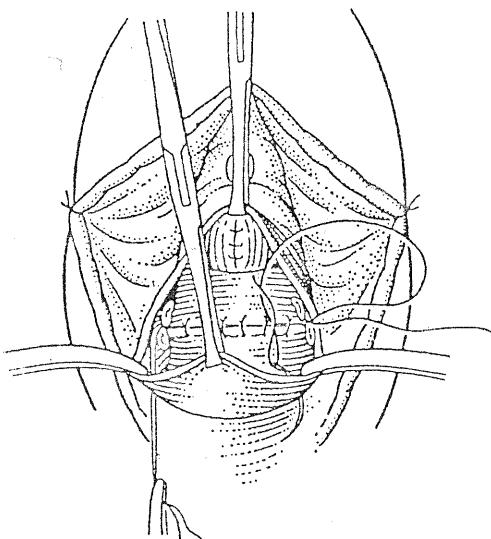


Fig. 34-75. Fijación de la pared vaginal posterior a los ligamentos redondos y uterosacros de cada lado.

procede a suturar el plano musculoaponeurótico y los labios de la incisión del conducto inguinal.

8º Practicados los tiempos anteriores, se cambia de posición a la paciente en la mesa de operaciones, separando y elevando convenientemente los miembros inferiores. A continuación se efectúa una amplia vulvectomía (la marcación de las incisiones se describe más adelante); la incisión externa que rodea la vulva llega en profundidad hasta la fascia; la incisión interna se ha de realizar lo más lejos posible del asiento de la lesión, resecándose una parte de la uretra, si es necesario. En caso contrario, la incisión circunscribirá el introito pasando entre el clítoris y el meato uretral.

9º Se desprenden los tejidos hasta el plano musculoaponeurótico cuidando la hemostasia.

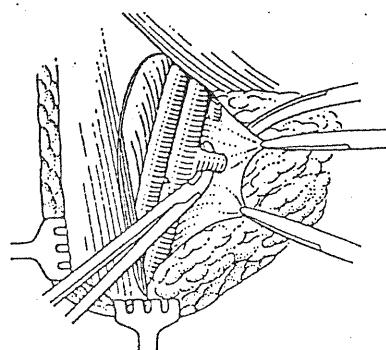


Fig. 34-78. Incisión de la fascia del sartorio. Disección del tejido adiposo ganglionar. Ligadura de la vena safena.

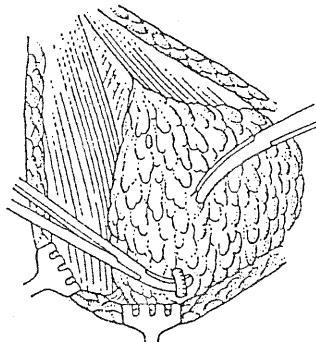


Fig. 34-77. Disección en bloque del tejido adiposo que contiene los ganglios inguinales superficiales y profundos.

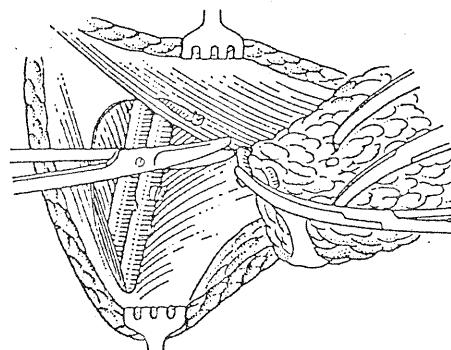


Fig. 34-79. El ligamento redondo es seccionado y los tejidos vecinos son disecados hacia la línea media y liberados de la fascia y del pubis.

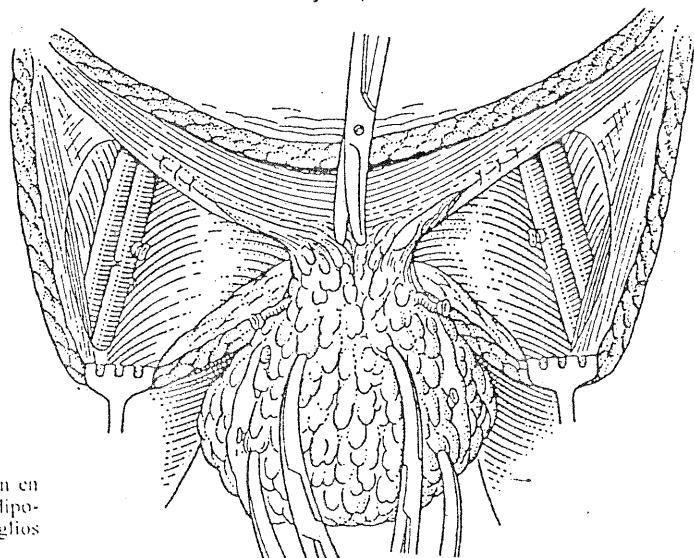


Fig. 34-80. Movilización en ambos lados del tejido adiposo que contiene los ganglios inguinales.

10º Extirpada la vulva se suturan los bordes cutáneos en la parte superior y el cutaneovaginal en la inferior; esta última sutura se facilita diseccionando la parte inferior de la pared vaginal posterior y los bordes cutáneos laterales.

Vulvectomía simple

1º Marcación de la incisión interna que rodea al introito pasando por encima del meato urinario (fig. 34-81).

2º Incisión externa rodeando los tegumentos vulvares.

3º Disección de los tejidos comprendidos entre ambas incisiones. Ligadura y sección del clítoris. Ligadura y sección de los vasos pudendos internos en la periferia.

4º Resecada la pieza operatoria, se sutura, comenzando desde arriba, la piel de ambos lados hasta llegar a la zona del meato uretral; luego se sutura la piel con la mucosa vaginal (fig. 34-82).

5º Sonda transuretral o talla suprapública.

Mastectomía radical

1º *Incisión.* Hay diversos tipos de incisiones que se adoptan según la localización del tumor. Se emplean de preferencia la transversa, oblicua o la oblicua con corte transversal de la axila. Actualmente se recurre con frecuencia a la incisión transversa y elíptica de Stewart (fig. 34-83). Su extremo interno sobrepasa ligeramente la línea media, y la externa llega a la

línea axilar posterior; a partir del extremo interno la incisión se bifurca en dos trazos abarcando la mama, para luego volver a aproximarse y terminar en la línea axilar.

2º Una vez marcado el corte se procede a movilizar el colgajo superior hasta llegar al borde anterior de la clavícula, el tercio anterior del deltoides, el borde inferior del pectoral mayor y la cara anterior del brazo, y por dentro, hasta un poco más allá del borde esternal del lado opuesto. En la disección de los colgajos cutáneos una delgada capa de tejido adiposo debe permanecer adherida a la piel. Al llegar a los límites de la disección la capa adiposa se incide hasta caer en el plano muscular.

3º Sección de las inserciones clavicular y humeral del pectoral mayor (fig. 34-84). Seccionado el tendón de este músculo, se reclina lo suficiente como para permitir abordar el pectoral menor.

4º Sección del pectoral menor cerca de su inserción coracoidea (fig. 34-85) y de la fascia clavipectotoraxilar.

5º Separación de la grasa axilar (fig. 34-86) y limpieza de la vena axilar. Se comienza en la parte media de la vena y se dirige hacia arriba y adentro hacia el vértice de la axila, y luego hacia afuera en dirección al brazo. A medida que se individualizan, se ligan y se seccionan las ramas arteriales y venosas y se resecan nervios del serrato mayor y dorsal ancho (fig. 34-87) al efectuarse sus aponeurectomías.

6º Limpieza de la parte superior del tórax y región subescapular.

7º Terminado el tiempo anterior, se secciona y movi-

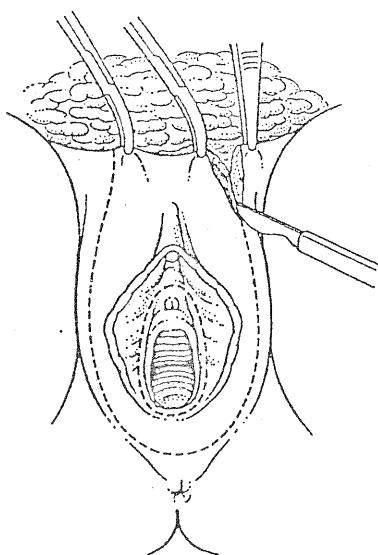


Fig. 34-81. Marcación de las incisiones de una vulvectomía.

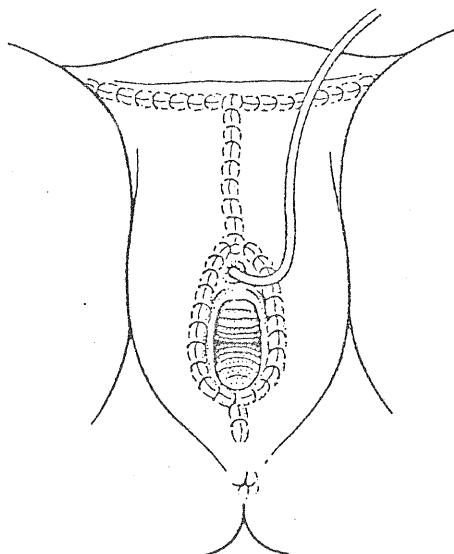


Fig. 34-82. Suturas cutáneas y cutaneovaginal.

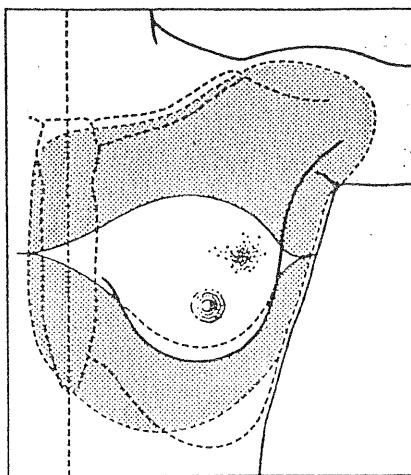


Fig. 34-83. Incisión trasversal para la mastectomía radical.

liza el colgajo inferior en una extensión de 8 a 10 cm. Se desprende el tejido adiposo con la fascia que cubre las inserciones esternales del lado opuesto y luego el tejido graso que cubre los músculos a lo largo del borde inferior.

8º Limpieza lateral y posterolateral del tórax y vaciamiento de la parte inferior de la zona escapulotorácica. Los abundantes vasos arteriales y venosos que se hacen presentes deben ser ligados y seccionados.

9º Corte y movilización del colgajo inferior. Limpieza anterior y anterolateral del tórax. Levantando en bloque la pieza que debe extirparse, se desprenden las inserciones del pectoral menor en las primeras costillas (fig. 34-88). Ligadura de vasos perforantes. Desprendido el pectoral menor, se procede a desinsertar el pectoral mayor de los cartílagos costales y queda así desprendido el bloque de extirpación.

10º Avenamiento lecho quirúrgico (fig. 34-89). Operación de Pattey-Mérola. 1º Se practica una incisión similar a la empleada en la operación descrita anteriormente. De igual manera se disecan los colgajos cutáneos.

2º Se incide la aponeurosis del pectoral mayor y se la reseca en su totalidad desde arriba y de adentro hacia fuera, de tal manera que la mama se moviliza juntamente con la aponeurosis hasta un poco por debajo del borde externo del pectoral mayor, para permitir la localización del músculo pectoral menor.

3º Desinserción del pectoral menor de la apófisis coracobraquial y de sus inserciones costales, con lo cual se lo extirpa para lograr una buena disección axilar.

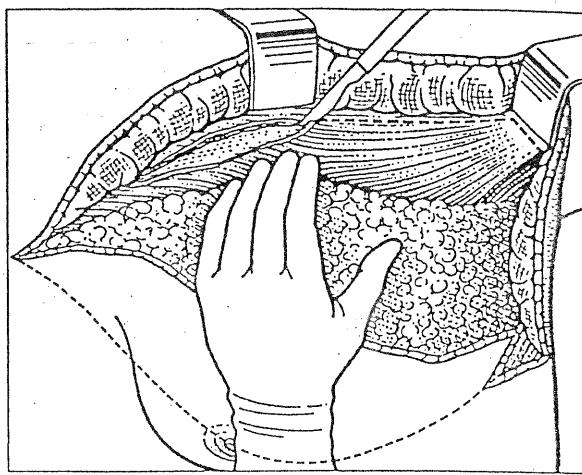


Fig. 34-84. Sección del pectoral mayor.

4º Resección del paquete adiposo ganglionar de la axila, que se elimina en bloque (como en la mastectomía radical) junto con la aponeurosis del serrato mayor y la del subescapular.

Operación de Madden. Sus tiempos son semejantes a los de la operación que acabamos de describir, pero en ésta se conservan ambos músculos pectorales. Si bien es considerada una intervención de valor oncológico, no se puede asegurar siempre con ella un completo vaciamiento ganglionar, especialmente de la porción más interna de la vena axilar.

Quadrantectomía con linfadenectomía. Consiste en: 1º) La extirpación del cuadrante afectado, dependiendo el sitio de la incisión de la localización del tumor.

2º) Luego se practica una incisión vertical en la región axilar pasando ligeramente por detrás del bor-

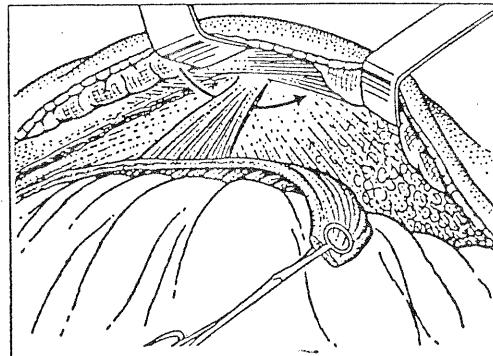


Fig. 34-85. Sección del pectoral menor.

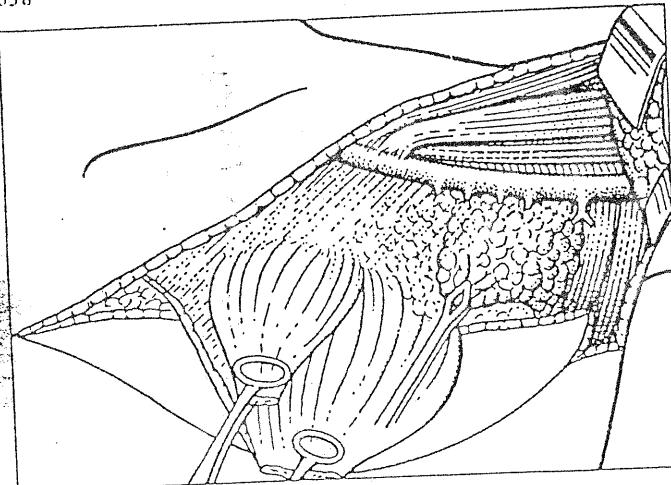


Fig. 34-86. Separación de la grasa axilar.

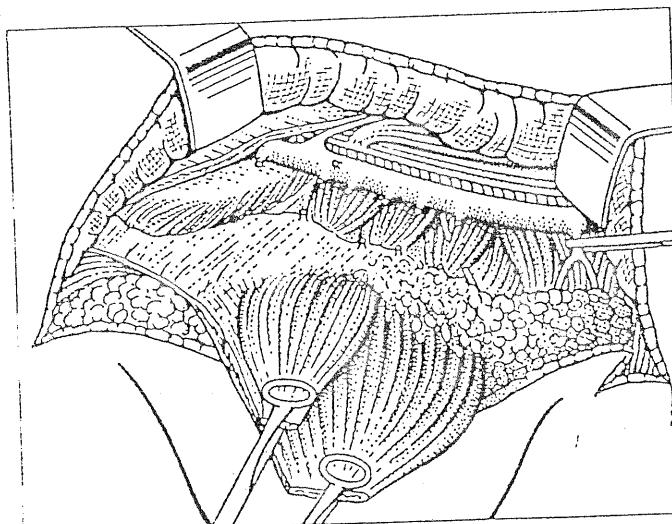


Fig. 34-87. Ligadura de la vena axilar.

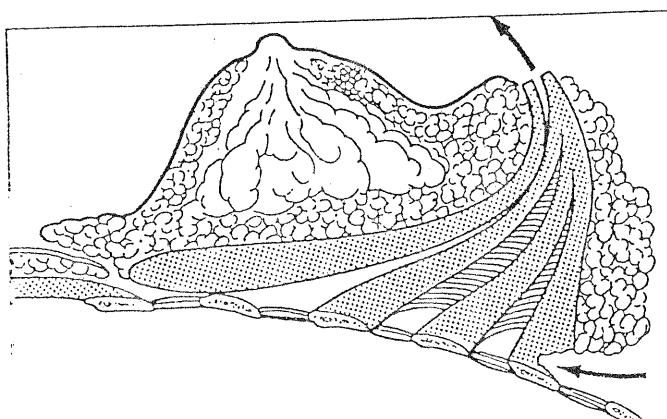


Fig. 34-88. Sección de las inserciones costales de los pectorales menor y mayor.

de del músculo pectoral mayor, en una longitud de 20 cm aproximadamente.

3º) Dissección del colgajo cutáneo posterior hasta el músculo dorsal ancho y el anterior hasta el borde mamario.

4º) Extirpación de parte de la aponeurosis anterior del pectoral mayor en el sector superoexterno.

5º) Extirpación del músculo pectoral menor.

6º) Linfadenectomía axilar con aponeurectomía del músculo serrato mayor y subescapular (similar a la operación de Mérola). Algunos cirujanos conservan el nervio de Ch. Bell.

7º) Se deja drenaje, cierre de la incisión y vendaje compresivo. En algunas oportunidades, cuando la ubicación del tumor se halla en los cuadrantes externos, se puede practicar la operación mediante una única incisión axilar.

CIRUGIA PLASTICA DE MAMA

La inclusión de este capítulo de cirugía plástica mamaria, más que una simple divulgación de conocimientos o una puesta al día, demuestra la imperiosa necesidad de trabajo en equipo en Ginecología y en Mastología. La cirugía plástica mamaria reviste especial interés en la actualidad debido al notable aumento en su demanda en los últimos años.

El objetivo de la cirugía plástica es corregir alteraciones en la forma y el volumen mamarios. Estas alteraciones pueden obedecer a trastornos en el desarrollo mamario, factores estéticos, patologías mamarias o ser secuela de tratamientos.

CLASIFICACION DE LAS DEFORMIDADES MAMARIAS

Las deformidades mamarias tratadas quirúrgicamente se reducían hasta hace poco a las alteraciones del volumen o de la forma en las que no existe patología glandular: hipoplasias, hipertrofias y ptosis; por lo que la decisión y el tratamiento dependían exclusivamente del cirujano plástico.

En los últimos años, procesos benignos recidivantes y rebeldes al tratamiento médico o de riesgo potencial de transformación maligna, que hasta el momento eran tratados con técnicas ablativas (provocando gran deformidad de la región mamaria y serios trastornos de la esfera psicológica), crearon la necesidad de evitar la secuela de la amputación y encarando su reparación en forma inmediata o diferida, según las necesidades de cada caso en especial. Esto hizo que se incorporara al equipo que trata estas afecciones, otro que aporta los recursos técnicos para obtener mejores resultados al no descuidar lo estético e impedir las secuelas de deformación. Dentro de estas intervenciones se encuentran la adenomastectomía y la cuadrandectomía.

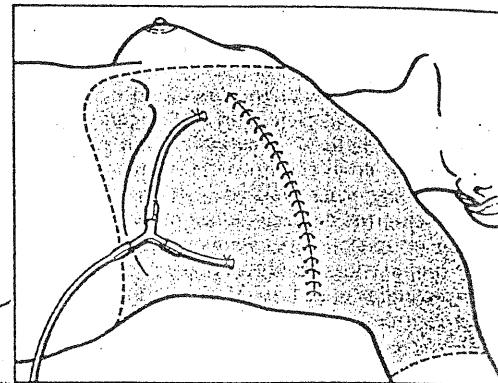


Fig. 34-89. Avenamiento del lecho operatorio.

La cirugía reparadora dispone de innumerables recursos técnicos. Utiliza tejidos vecinos, colgajos mio-cutáneos, pediculados o libres, para lograr una cobertura adecuada. Para la obtención de volumen estos colgajos pueden complementarse con material protésico. La elección del procedimiento a seguir depende de las expectativas de la paciente, de las características locales y del criterio del médico actuante.

1- Mamas sin patología orgánica

- a) Mamas pasibles de tratamiento aumentativo
 - 1-Amastia o aplasia mamaria
 - 2-Hipoplasia
 - 3-Involución
 - 4-Asimetrías
 - 5-Normales (razones profesionales)

b) Mamas pasibles de tratamiento reductivo

- 1-Hipertrofia
- 2-Ptosis con o sin hipertrofia
- 3-Asimetría

2- Mamas con patología orgánica

- a) Adenomastectomía
- b) Cuadrandectomía

3- Reconstrucción mamaria

- a) Reconstrucción de la pared torácica
 - 1-Defectos de cierre
 - 2-Necrosis de colgajos posmamoplastia
 - 3-Toilette en cáncer avanzado
 - 4-Radiodermatitis y radionecrosis
- b) Reconstrucción mamaria posmamoplastia

4- Mama masculina

- 1- Ginecomastia

MAMAS SIN PATOLOGIA ORGANICA

Plásticas mamarías de aumento

Desde la antigüedad, los órganos de la lactación han sido signos de femineidad. Los conceptos actuales sobre belleza femenina y la importancia de los mismos en el ámbito social y laboral, ocasionan una mayor demanda de este tipo de cirugía. Como en otras deformaciones o alteraciones del volumen, todas las pacientes con mamas pequeñas, hipoplásicas, ausentes o asimétricas, pueden ser sometidas a un tratamiento quirúrgico con la finalidad de modificarlas. Estas alteraciones del volumen en menos producen en ocasiones, serios trastornos de índole psicológica con repercusión en la vida social. Las esferas afectiva y sexual son las más alteradas, se ocasionan dificultades en la vida de relación o se agravan problemas ya existentes (frigidez, timidez), disminuyendo, en definitiva, las posibilidades competitivas que exige nuestra sociedad actual.

Hasta la fecha fueron muchos los intentos realizados para conseguir la corrección de los defectos en menos del volumen mamario.

Inyección de cuerpos extraños

En 1889 se realizó el primer intento mediante la inyección de parafina que causó innumerables complicaciones infecciosas, inflamatorias y/o morfológicas. En 1963 comienza la utilización de silicona inyectable, que ocasionaba severos trastornos: la movilización del material inyectado, el paso de éste a la circulación sistémica con la consiguiente embolia oleosa, la formación de tumoraciones quísticas o sólidas, inflamaciones agudas o crónicas, edema crónico de la mama por obstrucción linfática, fistulas cutáneas y enmascaramientos de otros procesos. Resulta de especial interés el conocimiento de estas manifestaciones ya que pueden observarse en la actualidad como resultado de prácticas clandestinas en manos de personas inescrupulosas y, obviamente, sin ninguna formación científica.

Injertos

Desde fines del siglo XIX nos llega información del uso de injertos (tejido vivo transplantado de una región a otra, separado de su circulación primitiva). Se emplearon: grasa, tejido celular subcutáneo, solo o con drenes. Estas prácticas no estaban exentas de complicaciones como licuefacción, granuloma, infecciones, etc., por lo que dejaron de emplearse a este fin.

Colgajos

Existen técnicas basadas en la movilización de col-

gajos (tejidos movilizados de su lecho, que mantienen su aporte circulatorio original), desplazados hacia la mama con el objeto de aportar volumen. Estos procedimientos se usan únicamente con propósitos reparadores, ya que las secuelas cicatrizales que dejan impiden aplicarlos en cirugía estética.

Inclusiones

Muchos fueron los materiales utilizados con el objeto de aportar volumen. Enumeramos algunos de ellos: Polivinilívalon, en forma de esponja, polietileno, teflón, etheron (poliéster). Todos ellos provocaban una intensa reacción inflamatoria con resultados desfavorables de la forma y aumento de la consistencia hasta llegar a la dureza de las manas, acompañada de dolor y deformación, que obligaban a retirar esos materiales en ocasiones con gran dificultad e importantes secuelas.

Prótesis

En 1961 comienza la fabricación de prótesis de siliconas que, con alguna variantes de construcción y diseño, son las que se utilizan en la actualidad. Estas prótesis están construidas por un envoltorio o bolsa laminar de forma esférica o redonda de silicona elástica conteniendo gel de silicona en cantidades variables y con una densidad semejante a la del tejido mamario. Se ofrecen en el comercio llenas o con un sistema para su llenado con suero fisiológico o dextran, así como también de doble envoltorio, que permite el llenado combinado. Cada uno de estos modelos ofrece ventajas y desventajas, por lo que la elección dependerá de la experiencia del cirujano tratante y del caso específico. Las más usadas son las de forma redonda con relleno de silicona en forma de gel, y en tamaños que oscilan entre los 100 y 500 ml.

Las vías de abordaje para su colocación pueden ser: por el surco submamario, periareolares, transareolares o axilares. En forma endoscópica pueden ser introducidas a través de la axila o por incisiones umbilicales. La primera de éstas ofrece la ventaja de no atravesar tejido glandular, evitando así estigmas cicatrizales intraglandulares.

Las prótesis pueden ser colocadas en el espacio retroglándular o retrromuscular, dependiendo de cada caso en particular.

Con respecto a las prótesis de siliconas es importante destacar que los últimos trabajos científicos descartan que las mismas estén relacionadas con el cáncer de mama o con enfermedades autoinmunes. Además, las modernas técnicas mamográficas no ofrecen dificultades para el diagnóstico de patología mamaria.

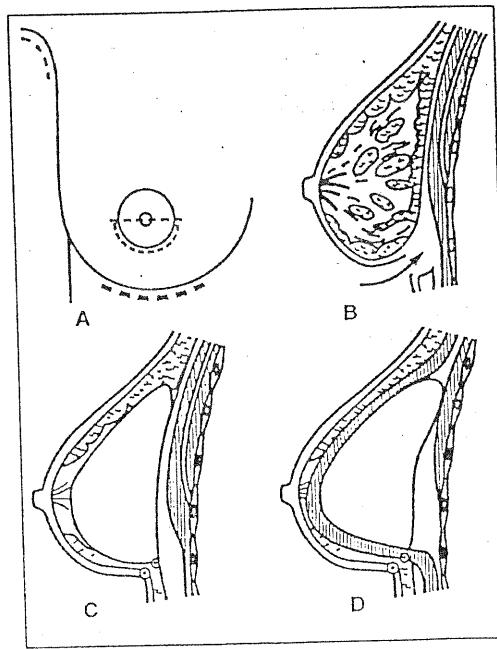


Fig. 34-90. A, Vías de abordaje para la colocación de los implantes mamarios; B, Colocación del implante por vía submamaria; C, Colocación de protesis mamaria en forma subglandular; D, Colocación de protesis mamaria en forma submuscular.

Complicaciones

Son las comunes a cualquier tipo de cirugía: hematoma e infección, que provocan en la mayor parte de los casos la extrusión de las prótesis.

Dentro de las complicaciones alejadas, la más frecuente es el endurecimiento mamario por la formación de una cápsula fibrosa con características contráctiles que, a manera de envoltorio, comprime y altera la forma original del implante, volviéndolo más esférico y consistente. Existen distintos grados de endurecimiento y aparece aproximadamente en un 10 % de los pacientes. La profilaxis de esta complicación se basa en la masoterapia y la compresión de las prótesis en el posoperatorio inmediato.

MAMAS PASIBLES DE TRATAMIENTO REDUCTIVO

Mastopexias

Se engloban aquí una serie de técnicas destinadas al tratamiento de la ptosis sin hipertrofia mamaria. Se considera que una mama está ptosada cuando el complejo areola/pezón está ubicado por debajo del nivel del surco submamario. Estas técnicas tienden a la

suspensión del tejido glandular sin realizar su resección, excepto en los casos de ligeras asimetrías, con el objeto de obtener mayor turgencia, buena forma y adecuada posición sobre la pared torácica. Para lograr la permanencia de esa glándula modelada es necesario realizar resecciones de piel que permitan una perfecta adaptación a la forma y altura establecida, teniendo en cuenta su resistencia y elasticidad.

Tratamiento de la piel

De acuerdo con la dirección de las incisiones, las técnicas se pueden ordenar en: verticales, horizontales, mixtas, oblicuas o periareolares.

Las técnicas horizontales, hoy prácticamente en desuso, fueron las primitivas operaciones que dieron las bases para que surgieran las técnicas mixtas mediante su combinación. Éstas tienen un componente cicatrizal vertical desde el surco submamario hasta el borde areolar inferior, resultante de la resección de piel que reduce en ancho y pinza la mama, conificándola, y uniéndola a la cicatriz sobre el surco submamario, que lo abarca en su totalidad o en forma parcial, con lo cual se logra la reducción en sentido vertical y horizontal y la altura deseada, completando la base del cono de la mama.

Las técnicas periareolares son las más modernas y tienen como ventaja una cicatriz única alrededor de la areola. Por esta misma vía de abordaje se pueden colocar prótesis o tratar la glándula en los casos que esté indicado. Estas técnicas periareolares fueron descriptas hace años, sin embargo no tuvieron gran popularidad debido a que, cuando se intentaba suturar la porción desepidermizada a la areola, se formaban innumerables pliegues gruesos, tensión en la sutura con la consiguiente mala cicatrización, y asimetrías de la areola, por la desproporción que existía entre ambas superficies. Por ello, el resultado estético dejaba mucho que desear. Durante la década del '80, el Dr. Louis Benelli describió un procedimiento que consiste en enhebrar una sutura de nailon con aguja curva todo alrededor del borde externo del área desepidermizada, conformando un círculo en "bolsa de tabaco" tal que se adapte a la circunferencia de la areola con la menor tensión posible. Este procedimiento se denominó *Round-Block* (Fig. 34-91,A,B,C). A pesar de haberse mejorado los resultados por la disminución de la tensión en la sutura, se observaban en el posoperatorio la presencia de pliegues finos y asimetrías de la areola. Estos inconvenientes fueron mejorados por el aporte del Dr. José Robles que consiste en utilizar una aguja recta en vez de curva para realizar el *Round-Block*, y en la utilización de unos pequeños tubos de acero que se colocan rodeando la areola para que, al traccionar de la sutura del *Round Block*, ésta cierre en forma simétrica alrededor de la areola. Ambos procedimientos contribuyen a la menor formación de pliegues y asimetrías.

areolares. Utilizamos esta técnica en ptosis e hipertrófias mamarias leves con o sin prótesis. Otros las utilizan también para hipertrófias y ptosis moderadas y algunos hasta para hipertrófias severas.

En los casos donde la ptosis es mayor se puede agregar una pequeña incisión vertical tal que permita una mayor resección cutánea. (fig. 34-91: D, E, F)

Tratamiento de la glándula

Considerando que el volumen glandular es suficiente, se trata de reubicarlo fijándolo en la pared torácica o en el pectoral mayor. Estos puntos de fijación se colocan en el polo superior, realizando aplicaciones de éste que conifican y dan más turgencia y relieve a la mama. En ocasiones, este tejido glandular debe ser resecado en cierta medida para lograr simetría con la mama opuesta. En otros casos, en que el volumen es insuficiente, puede complementarse el tratamiento con la colocación de prótesis uni o bilateral.

Tratamiento del complejo aréola/pezón

En todas las técnicas de mastopexia es necesario el desplazamiento hacia arriba y hacia adentro de este complejo, teniendo cuidado en realizar una adecuada desepidermización periareolar para no deteriorar su inervación y circulación. Otro punto a tener en cuenta es el tamaño areolar, que en un amplio porcentaje de los casos se debe reducir para adecuarlo a la nueva mama. Este desplazamiento o reducción por ningún motivo, y en especial en mujeres jóvenes, debe interrumpir la continuidad de los conductos galactóforos, que permanecerán intactos.

Mastoplastias reductivas

El aumento del tamaño de las mamas acompañado de ptosis y excesivo peso (que en oportunidades

causa alteraciones a nivel de la columna dorsal, tales como cifosis y artrosis), provoca en los pacientes un especial disconformismo y trastornos psicológicos y orgánicos que justifican la cirugía de reducción mamaria. Serán pasibles de esta cirugía aquellas pacientes que presenten hipertrófia de sus mamas con predominio glandular, graso o mixto, unida o no a cierto grado de ptosis en su implantación sobre la pared torácica.

Hay diversos grados de ptosis e hipertrófia, por lo que es importante en el examen de la paciente determinar algunos parámetros que orienten en la elección del procedimiento. En primer lugar se comprobará el grado de ptosis que puede ser determinado tomando la distancia desde el borde superior de la areola hasta la horquilla esternal en posición de pie. Este dato, que es normal cuando equivale a 18 a 22 cm, nos indicará en cuantos centímetros deberá efectuarse el ascenso de este complejo. El tamaño definitivo de las mamas será el resultado de las características de cada paciente, la posibilidad técnica, deseos y sensibilidad personal y la capacidad y gusto armónico por parte del cirujano.

Técnicas quirúrgicas

Son innumerables, por lo que pasaremos revista a las más frecuentemente utilizadas. En la actualidad tienen vigencia las que realizan la resección del excedente glandular en un solo bloque y conservan la irrigación e inervación del complejo aréola/pezón y su conexión con los conductos galactóforos. De este modo, procuran que la mayor parte del remanente glandular mantenga intacta su vía de drenaje.

La irrigación del complejo aréola/pezón se basa especialmente en la red vascular subdérmica, por lo cual es de vital importancia la conservación de la dermis al tallar el pedículo que irrigará al complejo. Por esta razón la mayoría de las técnicas tienen en común la llamada maniobra de "desepidermización"

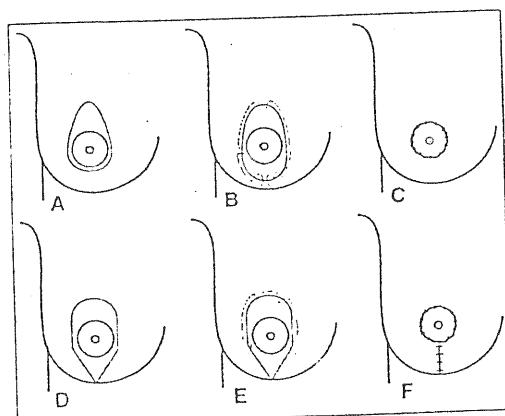


Fig. 34-91.
Mastopexia peraireolar: A. Área desepidermizada peraireolar; B. Sutura de *Round Block* peraireolar; C. Resultado luego de tensar la sutura de *Round Block*. Se evidencian múltiples pliegues finos.
Mastopexia peraireolar con prolongación vertical: D. Área desepidermizada; E. *Round Block*; F. Sutura completa incluyendo la prolongación vertical.

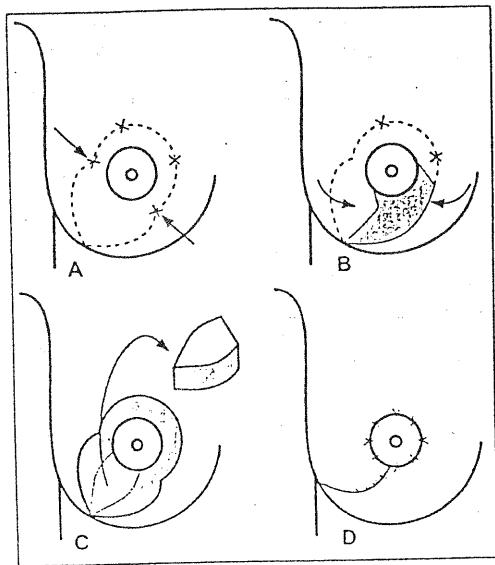


Fig. 34-92. Mastoplastias reductoras con incisiones oblicuas (en desuso). *A*, Marcación; *B*, Variante con resección en el sector izquierdo del área desepidermizada; *C*, Variante con resección en la porción media del área desepidermizada; *D*, Sutura.

que consiste, precisamente, en resecar la epidermis sin dañar la dermis para conservar la vascularización independientemente de que el pedículo sea superior, inferior, medial o bipediculado.

Como en el caso de las ptosis mamarias, en las hipertrofias también se pueden utilizar técnicas periareolares, verticales, horizontales o mixtas (Fig. 34-92). Como ya fue mencionado, reservamos el uso de las técnicas periareolares para las hipertrofias leves y, si es necesario, agregamos una incisión vertical en continuación con la periareolar. Si la hipertrofia es de mayor tamaño, en algunos casos prolongamos la incisión en el surco submamario en forma parcial. En nuestra práctica resulta de elección, para las hipertrofias moderadas o severas y las asimetrías la técnica de marcación dinámica en "T invertida" del Dr. Robles (Fig. 34-93).

Mientras que la mayor parte de las técnicas utilizadas se basan en parámetros estáticos referidos al volumen mamario por extirpar, esta técnica, como su nombre lo indica, se basa en una marcación dinámica, o sea, adaptándose a cada paciente y a cada mama en particular. Prioriza el tejido mamario que se va a dejar, permitiendo inclusive el tratamiento de importantes asimetrías mamarias sin mayor dificultad. El objetivo de esta técnica es obtener un resultado mucho más predecible en cuanto a volumen, forma y cicatriz.

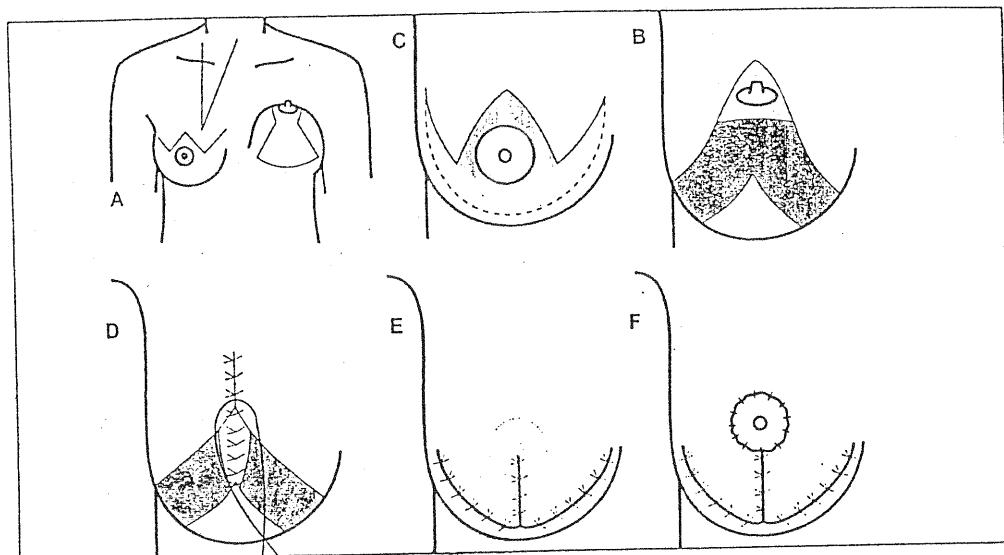


Fig. 34-93. Mastoplastia reductora con incisión en T invertida: *A*, Marcación. Se observa la utilización del punto medio clavicular y/o de la horquilla esternal para determinar la futura localización del complejo aréola/pezón. En la mama izquierda se observa la porción glandular a resecar; *B*, Área periareolar desepidermizada que originara el futuro pedículo del complejo aréola/pezón; *C*, Área a resear; *D*, Punto que une los colgajos mamarios medial y lateral al punto elegido en el surco submamario para reconstituir el cono mamario; *E*, Sutura de las incisiones vertical y horizontal completas; *F*, Exteriorización del complejo aréola/pezón y sutura.

MAMAS CON PATOLOGIA ORGANICA

A continuación citaremos algunas técnicas que, si bien conservan un espíritu estético original, están destinadas primariamente a tratar patología mamaria. Éstas son: la cuadrantectomía estética y la adenomastectomía subcutánea. Sus criterios de indicación son materia del especialista, pero resulta de interés su conocimiento debido a los muy buenos resultados terapéuticos y morfológicos.

Adenomastectomía subcutánea

El objetivo de esta intervención es resecar todo el tejido glandular mamario manteniendo la cobertura cutánea. En los últimos años se la utiliza con mayor frecuencia como sustituto de la mastectomía simple y en el tratamiento de las enfermedades benignas de la mama que, por su evolución, recidiva o histología, merecen una técnica ablativa. Permite obtener mejor secuela estética y mayor posibilidad de reconstrucción, ya sea en el mismo acto quirúrgico o en forma diferida. La mayoría de los autores reconocen que, al igual que en la mastectomía simple, es imposible la resección del 100% del tejido glandular, puesto que siempre queda un remanente del 4 al 6%. Estos porcentajes de tejido glandular remanente pueden ser llevados a 0% mediante procedimientos quirúrgicos un poco más complejos técnicamente (en cuanto a la finura de los colgajos de piel, utilización de injertos de areola y corrección estética del volumen) o por la extensión de la resección (prolongándola a todos sus bordes, incluyendo la aponeurosis del pectoral mayor, la prolongación axilar y el tejido subareolar). Ello permite ampliar su indicación a la profilaxis del cáncer y a ciertas patologías definidas o de insegura evolución.

Técnica quirúrgica

De acuerdo con el diagnóstico histológico y el mayor o menor riesgo, adecuaremos el tipo de cirugía más o menos amplia y agresiva, tratando de brindar a la paciente la máxima seguridad en cuanto a la evolución de su enfermedad, disminuyendo el riesgo que ella implica.

En el grupo de afecciones que serán sometidas a adenomastectomías en más, se encuentran el *carcino ma lobular in situ o neoplasia lobular*, mal llamada neoplasia o carcinoma, lesión sin caracteres clínicos bien definidos, encontrada casi siempre en forma casual al efectuar una biopsia. Tiene su mayor frecuencia de aparición en la menopausia y un alto porcentaje de bilateralidad. Su tratamiento es controvertido pero, por considerarse de alto riesgo, la adenomastectomía debe ser amplia.

El *papiloma intracanalicular múltiple* tiene un porcentaje de asociación con el carcinoma ma-

mario, por lo que podría merecer idéntico tratamiento.

En el *tumor phyllodes*, el tratamiento es más discutible y dependerá de otros factores. La inclusión en uno u otro tipo de adenomastectomía, si es que no corresponde a un tratamiento más agresivo, dependerá de cada caso en particular.

Las adenomastectomías en menos están indicadas en ciertas afecciones benignas, recidivadas una o más veces, que presentan múltiples zonas comprometidas, un gran tumor o tumores que ocupan buena parte de la mama, displasias proliferativas intensas, recidivas sobre procesos cicatrizales que dificultan la semiología e inquietan (por la posibilidad de occultamiento de patología importante pero sin alto riesgo) y en las que es posible aceptar un pequeño porcentaje de tejido mamario remanente o residual sin alterar la seguridad y a cambio de un resultado estético mejor.

Elección del procedimiento técnico

De lo antedicho se desprende que múltiples factores inciden en la elección de la técnica quirúrgica que mejor se adapte a la paciente y a la patología por tratar. Pensamos que no existe una técnica única para realizar la adenomastectomía (AM), sino que adoptamos algunos de los procedimientos descriptos que se suponen más adecuados para cada caso, a los que agregamos variantes de diseño o marcación, de límites de disección, extensión, tipo o no de reconstrucción y del tejido o implante por utilizar, así como también el momento en que éste se efectuará.

Reunimos las técnicas conocidas en dos grupos: en más o en menos, de acuerdo con la posibilidad de mayor o menor resección que cada una de ellas nos brinda.

1) En las operaciones en más se tiende a la ablación glandular total (100%), efectuando una fina disección de la piel de la cubierta mamaria, sobrepassando la línea axilar anterior externamente, la del borde esternal hasta la línea media y la prolongación axilar completa, la aponeurosis del pectoral mayor hasta el borde clavicular inferior y todo el tejido subareolar, reutilizando la piel areolar para su injerto. La reconstrucción en estos casos se realizará mediante la inclusión de una prótesis de silicona en el espacio subpectorar.

2) Adenomastectomía en menos. En este grupo de intervenciones la tendencia es resecar el máximo de tejido glandular, pero esa resección no es completa en ningún caso pues se conserva tejido remanente por debajo del complejo areola/pezón. En estos casos la reconstrucción se basa en la utilización de prótesis de silicona, de preferencia en el espacio subpectorar o, raramente, en el lecho de la adenomastectomía, en forma inmediata o diferida, según los autores.

Cuadrantectomía estética

El uso cada vez más frecuente de la cuadrantectomía (C) ha aumentado el número de pacientes portadoras de secuelas estéticas luego de la misma. En general presentan cicatrices visibles, en ocasiones hipertróficas o queloides, con ausencia de volumen y depresiones debidas a la resección glandular. Estas secuelas podrían ser minimizadas mediante la utilización de la técnica denominada "Cuadrantectomía estética", descripta por el Dr. Robles y colaboradores. El objetivo de esta técnica es lograr un amplio abordaje, con compensación del volumen y una cicatriz menos visible.

Técnica quirúrgica

Como primera medida se realiza una marcación sobre la piel a resecar. La misma presenta una forma típica, cuyo diseño permite la elevación del complejo areola/pezón, cuando es necesario, y además posibilita el cierre de la piel, lográndose una cicatriz óptima. La resección del tejido glandular se realiza en continuidad con la cutánea, siendo su extensión en superficie y en profundidad variable. La operación se completa con una prolífa sutura por planos, que evita dejar espacios inuertos o grandes faltas de volumen (Fig. 34-94).

RECONSTRUCCIÓN MAMARIA

La reconstrucción mamaria comprende una serie de procedimientos técnicos y tácticos destinados a restaurar la morfología mamaria. Estas alteraciones morfológicas pueden presentarse como consecuencia de malformaciones congénitas, secundarias a procedimientos quirúrgicos, o por traumatismos, quemaduras, etc. Es importante destacar que la gran mayoría de los casos que se presentan en la consulta del cirujano plástico son secuelas de tratamientos quirúrgicos de cáncer de mama.

Aunque la reconstrucción de la mama no alivia el miedo a la enfermedad, mejora de manera sustancial la autoimagen, la sensación de integridad y la simetría corporal.

En un principio, existía la preocupación dentro de la comunidad quirúrgica de que la reconstrucción mamaria posmamectomía por cáncer pudiese alterar la evolución natural de la enfermedad. Se temía que enmascarara recurrencias o debilitara el sistema inmune por sumar una operación de envergadura. Sin embargo, no se ha podido demostrar diferencia alguna en la biología tumoral entre mujeres sometidas a mastectomía sola o con reconstrucción, ni tampoco para al utilizar terapias coadyuvantes posquirúrgicas.

En todos los casos, para pacientes portadoras de un cáncer de mama, recomendamos un enfoque multidisciplinario en el que el cirujano plástico forma una

parte del equipo. Esto es muy importante para establecer, según el caso particular, el procedimiento a utilizar y el momento oportuno para la reconstrucción.

Trascendencia psicosocial

La mama es un órgano de fundamental importancia en la esfera psicosexual y en la expresión de feminidad o maternidad. Su mutilación crea alteraciones del esquema corporal que ocasionan importantes trastornos psicológicos, con repercusión en la esfera sexual, reflejada en una mala predisposición en las relaciones maritales. Esto se agrava en las mujeres solteras que ven reducidas las posibilidades de encontrar pareja, a la cual se agrega el rechazo que puede manifestar el hombre por la ausencia de la mama, y la presencia de secuelas cicatrizales en una región erótica.

A esas alteraciones se suman una importante reacción de angustia y depresión (angustia de castración), evidente inseguridad y temor a la muerte, con incertidumbre real si la paciente conoce el diagnóstico o supone el tiempo de supervivencia. Esto hace que socialmente sufra una serie de padecimientos o restricciones que impiden su rehabilitación posoperatoria y su reincorporación al medio social.

La información de las posibilidades de reconstrucción en el preoperatorio o en el posoperatorio inmediato influiría favorablemente sobre el estrés que provocan estos trastornos y en la evolución de la enfer-

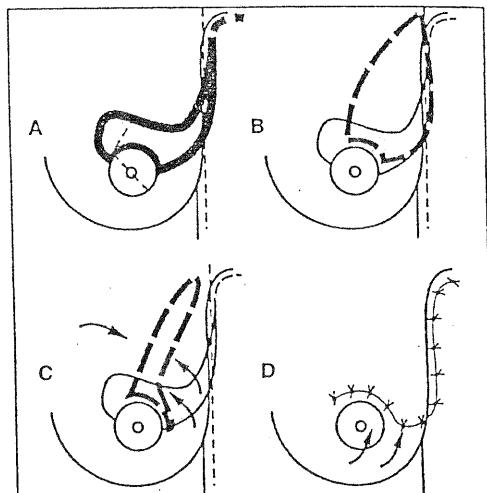


Fig. 34-94. Reconstrucción mamaria. Cuadrantectomía estética: A: Marcación del área cutánea a resecar (líneas gruesas); B: Marcación del área adenoglandular a resecar (líneas punteadas); C: Resección de la porción adenoglandular y sutura, provocando la rotación de la glándula; D: Sutura cutánea y nueva rotación mamaria.

medad primitiva, haciendo más grata y llevadera, sin angustia ni estrés, la vida de estas pacientes, posibilitando su reintegro al medio social.

Secuelas por tratar

Los objetivos de la reconstrucción mamaria son los de obtener un volumen y una forma lo más semejante posible a la mama opuesta, si esta es considerada como normal, y en el caso de no serlo, conseguir un volumen y una forma adecuados al tórax y a la conformación de la paciente. El segundo objetivo básico es la reconstrucción del complejo aréola-pezón, que puede realizarse en el mismo tiempo quirúrgico o diferirse para un segundo tiempo. Un factor importante que facilita las técnicas y mejora el resultado final es la presencia del músculo pectoral mayor que, con la utilización de técnicas de mastectomía radical modificada, tiende a conservarse. Su ausencia hace en ocasiones más compleja la reconstrucción e interfiere en los resultados finales, que no son tan buenos como los anteriores.

Las condiciones locales son de vital importancia al tiempo de elegir el procedimiento a realizar. Las secuelas locales guardan directa relación con el procedimiento quirúrgico primario. En la actualidad existe una tendencia entre los mastólogos por los tratamientos más conservadores, lo que a su vez brinda mejores condiciones locales para la reconstrucción.

Los elementos anatómicos a tener en cuenta son: la piel (normal, irradiada, cicatrices, injertos, elasticidad, etc.); tejido celular subcutáneo (espesor, irregularidad, adherencias, atrofias, etc.); músculos (estado de conservación, funcionalidad, aponeurosis, etc.); parilla costal (asimetrías, estado de conservación, etc.); además de considerar la existencia de tejido mamario remanente y sus características.

Es importante valorar otras áreas anatómicas cuyos tejidos podrían utilizarse en la reconstrucción, por ejemplo: dorso, abdomen, glúteo, etcétera.

MOMENTO DE LA RECONSTRUCCION

Científicamente no podemos aportar datos valederos para determinar el momento a reconstruir una mama. El interrogante mayor es: cuánto tiempo debe transcurrir para llevar a cabo dicha reconstrucción. Es necesario tomar en cuenta los trastornos que le ocasiona a la paciente su amputación, sus deseos, motivaciones, edad, histología del tumor, recidivas o metástasis, tipos de mastectomía y compromiso linfático, radioterapia o sus efectos locales, y quimioterapia. No siempre es factible obtener todos los datos cuando la paciente concurre a la consulta, por lo que es necesario que un equipo médico interdisciplinario juzca sobre las posibilidades favorables o no en cada caso en particular.

conocida la posibilidad de reconstrucción en el

mismo acto operatorio, conducta que cada día tiene más adeptos, pero que a juicio personal presenta mayor morbilidad en nuestro medio.

Otros, en fonna más contemplativa, aguardan unos días (de 5 a 15) para realizar la intervención, a la espera de la histología del tumor, y a la presencia o no de adenopatías axilares o su número, y los signos de evolución local favorables de la mastectomía.

La mayoría de las escuelas importantes aplazan la reconstrucción entre 6 meses y 1 año posmastectomía o 3 meses posradioterapia, si ésta fue indicada, conducta que nosotros compartimos, y nos parece la más criteriosa.

Sin embargo, no hay bases firmes o estadísticas que sustenten el apresuramiento o la demora de la reconstrucción. Este lapso es sólo con fines de espera, para mejorar la condición de los colgajos y la herida operatoria.

Reconstrucción mamaria: procedimiento quirúrgico

Sobre la base de la valoración de todos los factores antes mencionados, se elige el procedimiento adecuado para cada caso en particular. Existe en la actualidad una amplia gama de posibilidades terapéuticas. A continuación trataremos las que consideramos más importantes, aunque algunas de ellas han caído en desuso:

- Reconstrucción con tejidos disponibles
- Inclusiones protésicas y expansores

Reconstrucción con tejidos disponibles

La reconstrucción con tejidos locales disponibles después de la mastectomía, es el método más simple y más utilizado para la reconstrucción posmastectomía. Son técnicas que tienen como objetivo aportar a la región tejido celular y piel como cobertura y como complemento de otras técnicas, como la colocación de prótesis de silicona; en ocasiones, de acuerdo con el volumen aportado, pueden proporcionar también el tejido necesario para obtener la forma definitiva. Según que los tejidos provengan de regiones contiguas al defecto o alejadas del mismo, se denominarán *colgajos de vecindad* o *colgajos a distancia*.

Los colgajos de vecindad más utilizados son: el de Julián Fernández (abdominal), el de Bohmer (área abdominal superior o submamaria) y el de De la Plaza (área submamaria contralateral).

Reconstrucción con colgajos a distancia

Recurrimos a este tipo de procedimientos con el objeto de aportar tejidos a la región mamaria. Este aporte puede significar también la restitución del volumen mamario. Dentro de este grupo, los más ampliamente difundidos son:

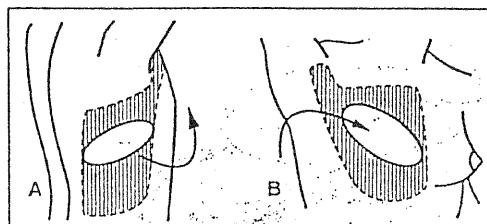


Fig. 34-95. Reconstrucción mamaria. Colgajo musculocutáneo de Dorsal Ancho: A, Tallado del colgajo. Se observa en líneas punteadas la porción muscular, y en su centro la porción cutánea. La flecha indica el arco de rotación hacia la región mamaria; B, Colgajo transpuesto a la región mama.

I. Dorsal ancho: es un colgajo miocutáneo descrito por Tanzini en 1912, pediculado sobre la arteria toracodorsal, 2 venas, y el nervio toracodorsal, que una vez levantado se rota desde la espalda a la región mamaria, aportando así una considerable cobertura de piel, tejido celular subcutáneo y músculo, que posibilita la colocación de un implante protésico sin dificultades (Fig. 34-95).

Está indicado: en pacientes delgadas, cuando se necesita relleno axilar, cuando se ha recibido una mastectomía radical, y en pacientes con piel tensa, delgada o irregular.

2. TRAM: el colgajo miocutáneo *transversal de recto anterior del abdomen* (TRAM) suministra el excedente de tejidos de la porción inferior del abdomen, y permite la reconstrucción sin necesidad de implantes. Este colgajo está constituido por una ellipse de piel y tejido celular subcutáneo obtenida de la pared abdominal, cuya nutrición depende de las perforantes provenientes a través del músculo recto abdominal, de la arteria epigástrica superior; de tal forma que, para su levantamiento, es necesario elevar también el músculo o parte de él. El colgajo es colocado en la región mamaria a través de un túnel confeccionado en la pared abdominal en el plano subcutáneo. El TRAM se puede ascender en forma homolateral, contralateral o bilateral, según el caso o preferencia del cirujano (Fig. 34-96).

Desde hace algunos años se lo ha comenzado a utilizar como colgajo microquirúrgico, con excelentes resultados estéticos, evitando además la secuela de debilidad de la pared abdominal que deja el TRAM pediculado.

Las indicaciones de este colgajo son las mismas que las del dorsal ancho con el agregado de los pacientes que se niegan a recibir una prótesis para su reconstrucción.

3. Glúteo mayor: El colgajo miocutáneo de glúteo mayor está indicado cuando las demás técnicas de colgajos resultan inadecuadas, no están disponibles o

fueron utilizadas en intentos anteriores. Se obtiene del área superior del músculo glúteo mayor, y se los transfiere al tórax como colgajo libre microvascularizado.

Inclusiones protésicas y expansores

En la actualidad las prótesis desempeñan un papel muy importante, solas o como complemento de otras técnicas.

Previo a la colocación del implante, se puede realizar la expansión de los tejidos de la pared torácica, que cubrirán el mismo, lográndose una mama más natural. El expander de tejidos es un dispositivo inflable, de silicona, que posee una válvula de llenado separada o en el dispositivo mismo. Se coloca en el espacio submiofascial. Esta expansión de tejidos puede ser temporal o rápida.

En la *expansión gradual* se introduce el expander y se comienza el llenado cuando la herida está cicatrizada. Se infiltra cada semana, hasta alcanzar un volumen de 200 cc superior al deseado y se lo deja actuar varios meses. Al lograr una buena expansión se retira el dispositivo y se coloca la prótesis definitiva. Este método tiene algunos inconvenientes tales como: que la paciente deba concurrir semanalmente al consultorio durante un tiempo prolongado y además son frecuentes la infección y la exposición del expander.

Debido a todos estos inconvenientes nosotros utilizamos la *expansión tisular rápida intraoperatoria*. Ésta consiste en la colocación de un expander en el espacio retromuscular y comenzar el llenado hasta el punto de máxima tolerancia, dejándolo actuar 20 minutos. Luego se lo extrae y se coloca la prótesis definitiva. Con esta técnica, que aprovecha las características viscoelásticas de la piel, se logra una ganancia en forma rápida de un 70% a un 150 % de tejido. (Fig. 34-97)

Otra ventaja de esta técnica es que permite seleccionar correctamente el tamaño de prótesis a utilizar, mediante la comparación entre el volumen insuflado y el volumen de la mama contralateral.

Reconstrucción del complejo aréola /pezón

Esta reconstrucción debe cumplir con los requisitos de tamaño, color y características de superficie irregulares, similares a los de la aréola y pezón restantes, mediante procedimientos simples. Existen múltiples técnicas que utilizan la aréola y pezón contralateral, realizando la resección en forma espiralada a manera de injerto, para ser colocada en la futura aréola a reconstruir, previamente desepidermizada (Fig. 34-98).

También pueden obtenerse injertos de labio menor de la vulva, que tienen el inconveniente de ser muy pigmentados y dejar evidentes secuelas en la zona dadora. Otra zona dadora es la piel de la región inguinal o labio mayor u otras regiones pigmentadas. En caso de no poder obtenerse un adecuado volumen

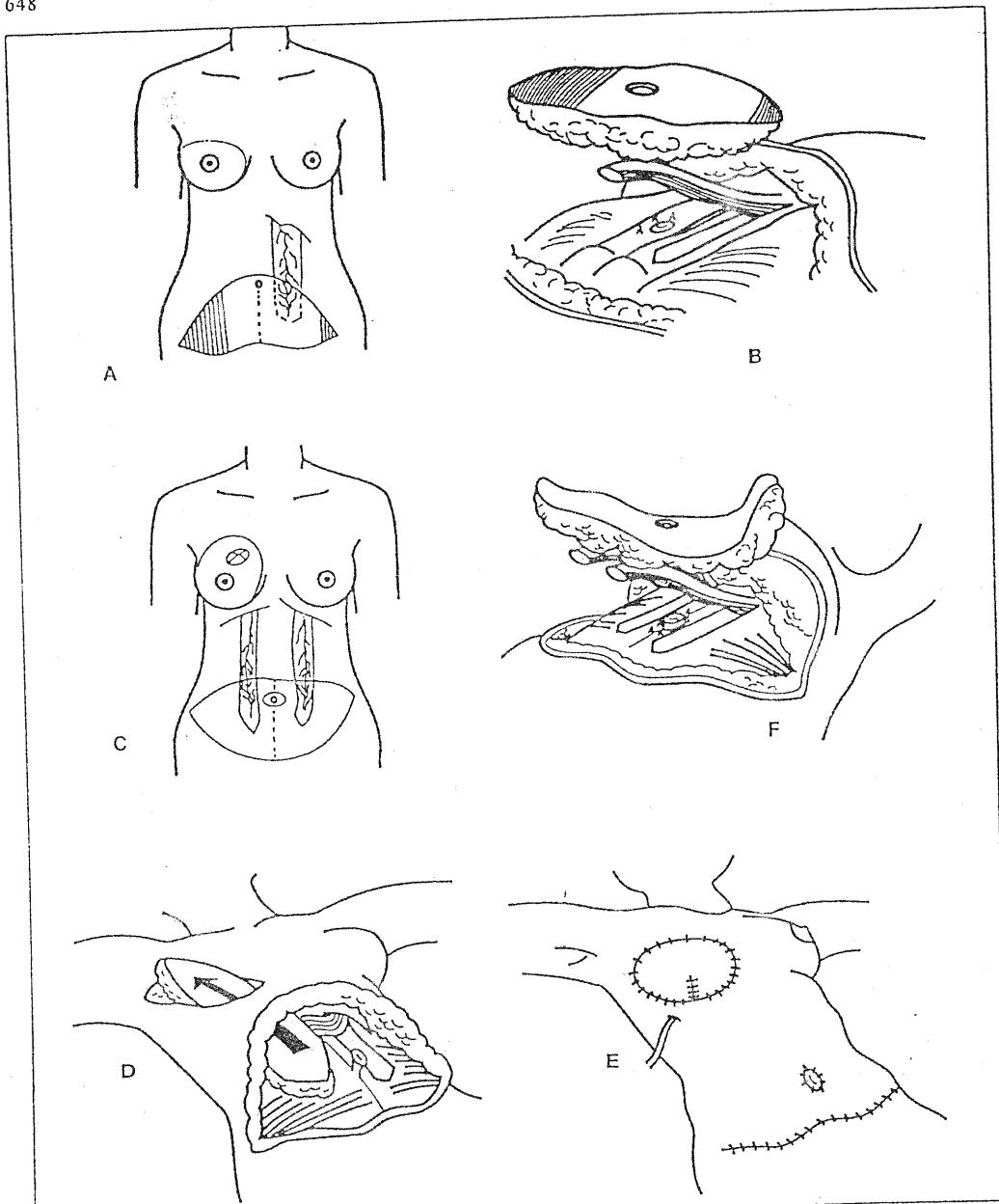


Fig. 34-96. Reconstrucción mamaria. colgajo musculocutáneo del músculo Recto Abdominal Transverso (TRAM): *A*, Colgajo marcado. Se observa el pedículo constituido por la Arteria Epigástrica Superior que transcurre en forma intramuscular. En la pastilla cutánea se ha marcado con líneas las zonas a ser resecadas por falta de irrigación. En la región mamaria se ha marcado la mama a resecar; *B*, Pastilla cutánea tallada y levantada con el pedículo muscular. La cicatriz umbilical se ha seccionado y permanece unida a la pared abdominal; *C*, Marcación de un colgajo TRAM bipediculado. Esto se realiza en caso de tener que reconstruir ambas mamas o cuando hay dudas con respecto a la irrigación de la pastilla cutánea con un solo pedículo; *D*, Colgajo TRAM bipediculado tallado y levantado; *E*, Transposición del colgajo bipediculado a la región mamaria; *F*, Sutura terminada de la región abdominal, mamaria y umbilical. Drenaje.

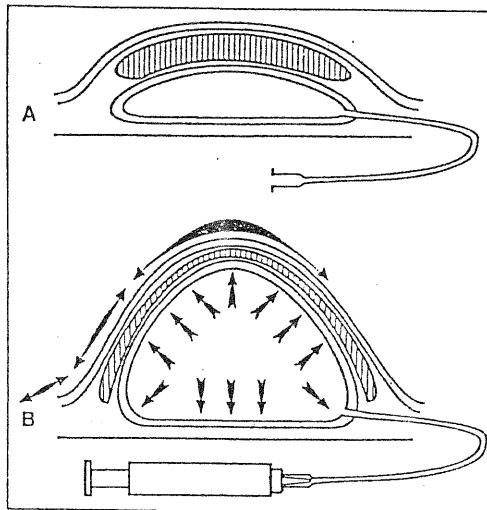


Fig. 34-97. Expansión tisular rápida intraoperatoria: *A*, Colocación de un expander retrromuscular a través del extremo lateral de la incisión de la mastectomía. El tubo para su llenado se exterioriza por dicha incisión. (Rayado, músculo pectoral mayor); *B*, Esquema que evidencia los múltiples vectores que ejerce el expander al ser insuflado. Se observa que al estar apoyado sobre una superficie dura, la expansión se realiza en la dirección opuesta.

del pezón contralateral para reconstrucción del mismo, hemos ideado un colgajo dermograso de vecindad, en el área de la futura aréola, con el cual hemos obtenido excelentes resultados.

Como método alternativo puede realizarse la pigmentación o tatuaje de la aréola.

MAMA MASCULINA

Ginecomastia

La ginecomastia puede clasificarse en 3 tipos: *lipomatosa*, *glandular* y *mixta*. Su tratamiento varía según esta división.

En caso de presentarse una variedad *lipomatosa*, el tratamiento de elección es la lipoaspiración ultrasonica, ya que ésta, al conservar la trama de tejido

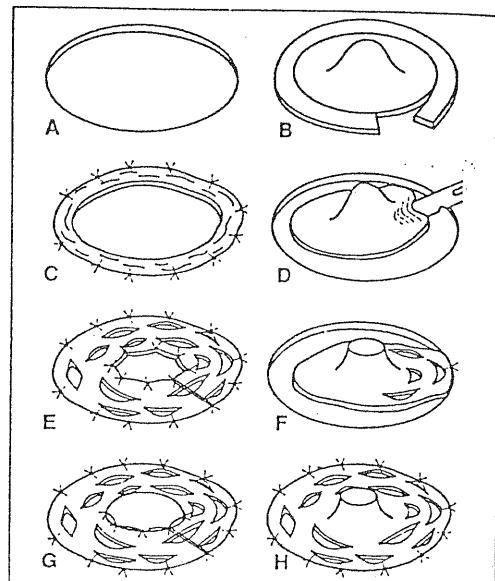


Fig. 34-98. Reconstrucción de aréola y pezón utilizando injerto de aréola y pezón contralateral: *A*, Área desepidermizada en la mama reconstruida; *B*, Toma de injerto de la porción externa de la aréola contralateral; *C*, Sutura del injerto a la mama reconstruida; *D*, Dissección de la aréola remanente en la mama sana para suturarlo a los bordes periareolares luego de la toma de injerto; *E*, Sutura de la porción central del injerto al lecho desepidermizado en la mama reconstruida. Se realizan múltiples incisiones que remedan las glándulas de Montgomery; *F*, Sutura de la aréola en la mama donante. Se realizan las incisiones para simular las glándulas de Montgomery; *G*, Sutura del injerto de pezón tomado del extremo superior de la mama sana; *H*, Lecho donante del injerto de pezón.

conectivo, permite una adecuada retracción de la piel, sin laxitud de la misma.

En caso de ginecomastias *glandulares*, el tratamiento consiste en realizar una incisión periareolar inferior, resecando el excedente glandular, y cuidando de dejar un adecuado botón glandular para evitar la retracción de la aréola. Ambos tratamientos pueden combinarse en caso de ginecomastias mixtas.

35 Patología mamaria.

La compleja patología mamaria cada día cobra más notoriedad dado el número de procesos benignos y malignos con asiento en esta glándula.

Si bien la mama no es un órgano genital propiamente dicho, está en íntima dependencia con el funcionamiento ovárico, con más exactitud con el eje hipotálamo-hipófiso-ovárico; de ahí que numerosos desequilibrios de carácter hormonal tengan su repercusión en la mama. El médico que asista a una paciente que sufra una afección mamaria debe estar compenetrado con esta compleja interacción.

SEMILOGIA MAMARIA Y METODOS DE DIAGNOSTICO

Aunque las mamas son órganos accesibles, para su estudio exhaustivo es menester recurrir, además de los procedimientos clásicos de la semiología general, a otros métodos especializados.

La historia clínica recogerá todos los datos que puedan arrojar alguna luz sobre el proceso en estudio a los fines de un correcto diagnóstico y ajustado tratamiento.

Interrogatorio

El interrogatorio bien conducido es de suma utilidad, puesto que proporciona argumentos en pro o en contra de determinadas afecciones.

1) *Antecedentes hereditarios.* Son frecuentes en la historia familiar los antecedentes de mastopatías benignas o malignas. Se reconoce la importancia, comprobada estadísticamente, de la influencia de la genética en el cáncer de mama.

2) *Antecedentes personales.* Se investigarán sobre todo las afecciones ginecológicas y con particular interés las mamarías, los ciclos menstruales, el número de embarazos y de hijos, los abortos espontáneos o provocados, las enfermedades durante el embarazo, lactancia, etc. La menopausia tardía es frecuente en las pacientes con cáncer mamario por lo tanto, es importante obtener información sobre tratamientos hormonales efectuados o de otras medicaciones que puedan producir alteraciones mamarias.

3) *Enfermedad actual.* Se consignarán la fecha de iniciación de la enfermedad y cuál fue el primer síntoma: tumor, dolor, retracción del pezón, derrame por el pezón, eritema, ulceraciones, percepción de ganglios axilares, etc. Se tomará nota de la existencia de *traumatismos previos*. Es importante establecer la relación de algunos síntomas con la menstruación por su vinculación con la displasia mamaria. Los tumores, tanto benignos como malignos, son por lo general *indoloros*; en cambio, los quistes a tensión o que han sufrido complicaciones inflamatorias, las mastitis y con frecuencia las displasias mamarias son *dolorosos*.

Estado actual

Se anotarán los datos de interés recogidos en los aparatos respiratorio, osteoarticular, circulatorio, digestivo, genital, sistema nervioso, etc.

Inspección

Con la enferma de pie o sentada, descubierta hasta la cintura y con buena iluminación, se observarán ambas mamas, el pezón y la areola. Se registrarán su tamaño y conformación, prominencias o depresiones, edemas, procesos inflamatorios, úlceras, etc., visibles en la superficie mamaria. En la areola se podrán observar fistulas, deformaciones, lesiones eccematosas, etc.; en el pezón se prestará atención a las retracciones, aunque sean discretas, así como a la existencia de un tumor, ulceraciones u otra lesión.

Palpación de la mama

La paciente se coloca acostada, con una almohadilla bajo el hombro del lado de la mama que se va a palpar. Este examen debe ser cuidadoso y ordenado para no dejar ninguna zona sin explorar. La suavidad en la maniobra facilita la percepción de mejores detalles y evita que la paciente no colabore en ulteriores exámenes.

La palpación de la mitad interna de la mama se hará colocando el brazo de la paciente por encima

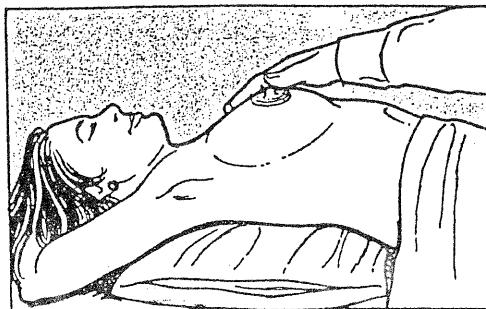


Fig. 35-1. Palpación de la mitad interna de la mama; brazo levantado.

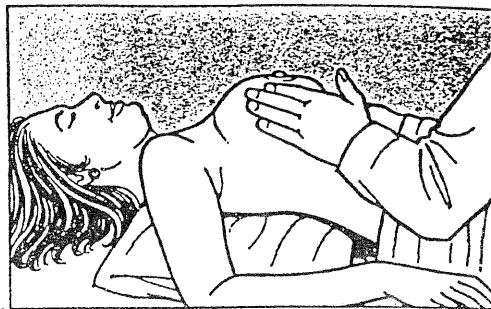


Fig. 35-2. Palpación de la mitad externa de la mama; brazo a un costado.

de su cabeza para que los músculos pectorales no estén en tensión. Los dedos recorrerán líneas transversales desde el pezón hacia el esternón y desde la clavícula hasta el surco submamario (fig. 35-1). La palpación de esta última zona puede confundir al examinador, especialmente si se trata de mamas flácidas en las que el borde del tejido glandular se palpa como un cordón duro, fibroso, pero que no tiene significación patológica.

La palpación correcta de la mitad externa de la mama se efectúa con el miembro superior extendido a lo largo del cuerpo, siguiendo líneas trasversales, en el área que se extiende desde la línea axilar posterior hasta el pezón y desde la clavícula hasta el surco submamario (fig. 35-2).

Una vez palpada la mama, se efectúa una palpación cuidadosa de las regiones supraclavicular e infraclavicular (figs. 35-3 y 35-4) y axilar (fig. 35-5). La región axilar se examina tratando que el músculo pectoral esté relajado; para ello la enferma extenderá su brazo, que colocará sobre el hombro del médico o será sostenido por un brazo del examinador. La palpación axilar permitirá reconocer o no la existencia de *gánglios*, su número, su consistencia, tamaño, fijezza, etc.

Si en la palpación se descubre un tumor, deben detallarse minuciosamente sus características:

a) *Lado*: derecho o izquierdo.

b) *Ubicación*: a fin de localizar las lesiones dentro de la mama se acostumbra dividir a ésta en cuatro cuadrantes separados por dos líneas ideales, una vertical y otra horizontal, que se cruzan en el pezón de cada lado (fig. 35-6). De este modo la mama queda dividida en los siguientes cuatro cuadrantes: superoexterno, inferoexterno, superointerno e inferointerno. La mayor parte de las lesiones, tanto benignas como malignas, se encuentran habitualmente en el cuadrante superoexterno. Dentro de cada cuadrante es conveniente consignar si la lesión se palpa en una zona *central* o *periférica* con respecto al pezón y si se desea identificar con mayor precisión la ubicación del nódulo, pueden utilizarse las *horas del reloj*. Otras dos regiones que deben ser señaladas en la mama son la *prolongación axilar* y la *zona retroareolar*.

c) *Forma*: pueden ser redondeados, ovoides, discoïdales, irregulares, etc. Los quistes por lo general son redondeados; los carcinomas, en cambio, no guardan formas regulares.



Fig. 35-3. Palpación del hueco supraclavicular.

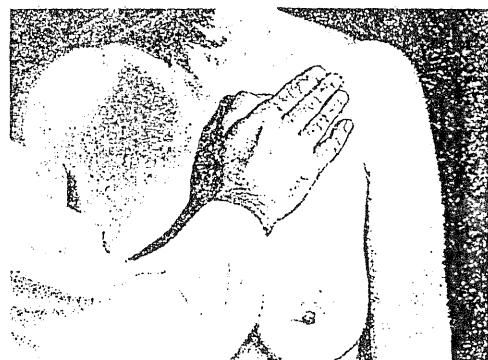


Fig. 35-4. Palpación del hueco infraclavicular.



Fig. 35-5. Palpación de la axila.

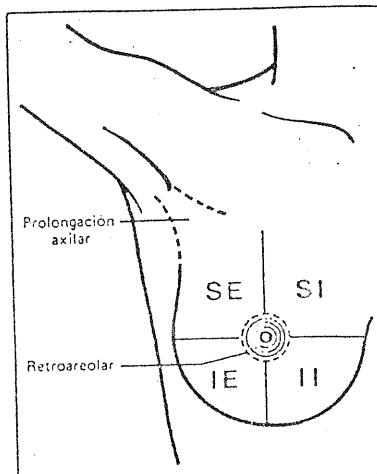


Fig. 35-6. Regiones semiológicas de la mama dividida en sectores.

d) *Tamaño*: no se lo referirá en términos comparativos (por ejemplo, aceituna, nuez, etc.) sino en *centímetros*. Cuando es irregular conviene que sea apreciado en dos o tres diámetros.

e) *Consistencia*: los quistes o abscesos, cuando no se interpone tejido adiposo o glandular o bien no están a tensión, son *elásticos y renitentes*. El carcinoma es *duro, leñoso*, y el fibroadenoma es *duro y elástico*.

f) *Bordes*: los fibroadenomas y quistes son *bien delimitados* en el tejido mamario. En cambio, la *adenosis*, pese a que es una lesión benigna, *no se distingue bien*; lo mismo sucede, aún en mayor grado, con el carcinoma, el cual a veces se pierde y *hace cuerpo con el resto de la glándula*. La necrosis grasa no tiene bordes bien diferenciados

g) *Superficie*: los tumores benignos son casi siempre lisos y algunas veces lobulados. Las zonas

de adenosis mamaria o el carcinoma son de superficie irregular.

h) *Movilidad*: es una característica de *gran valor* para el diagnóstico diferencial entre afecciones benignas y malignas. Los fibroadenomas y los quistes permiten una *gran movilidad dentro de la glándula*; el carcinoma *no puede ser desplazado si no es con la glándula*, pues forma cuerpo con ella.

i) *Fijación*: el proceso de retracción está íntimamente ligado con la fijación. Existe una escala importante de variaciones clínicas entre el pequeño hoyuelo o la depresión en la piel hasta la gran retracción que deforma la mama. La retracción *espontánea* se evidencia al inspeccionar la mama sin necesidad de maniobras (fig. 35-7); la *provocada* es un signo *más precoz* y para detectarla se deben emplear algunos recursos como:

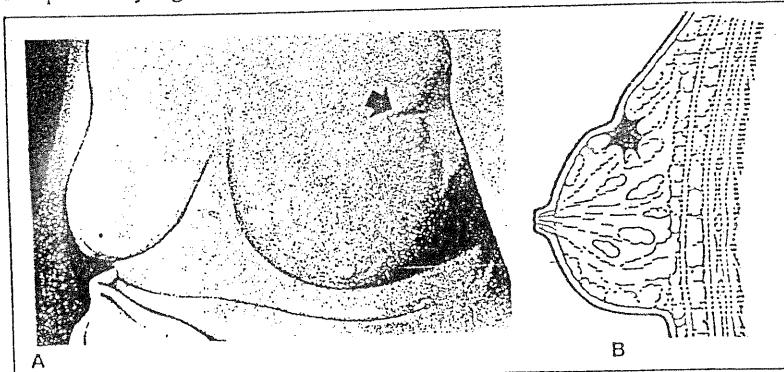


Fig. 35-7. A. Retracción espontánea de la piel. B. Mecanismo de la retracción de la piel

- Levantar los brazos por encima de la cabeza (maniobra de Benzadon) y comparar las modificaciones que muestran ambas mamas (fig. 35-8).

- Formar entre el pulgar y el índice un pliegue grueso sobre la zona examinada observando si se produce una retracción sobre el tumor (fig. 35-9).

- Estando la paciente sentada, con las manos apoyadas en la cadera, se le pide que contraiga los músculos pectorales en forma alternada. Cuando la fibrosis de los tejidos adyacentes al carcinoma fijan la mama a la fascia pectoral, ésta se eleva

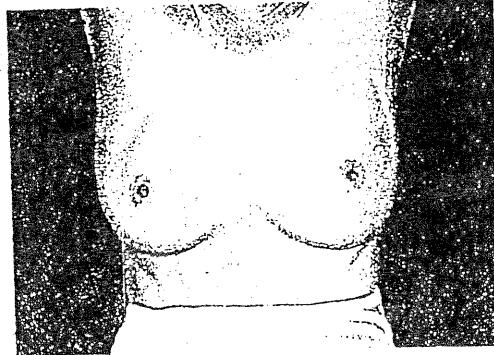


Fig. 35-8. Retracción de la piel al levantar los brazos por encima de la cabeza.

anormalmente con respecto a la mama sana (fig. 35-10).

- Colocada la paciente de pie e inclinada hacia delante con los brazos extendidos, la existencia de fibrosis puede ser descubierta con una inspección cuidadosa (maniobra de Auchinlos).

Debe ser investigada la existencia de derrames por el pezón, ya sea espontáneos (dato obtenido en el interrogatorio) o provocados por la expresión suave de ambos pezones (fig. 35-11). Así como la piel, el pezón puede presentarse retraido (fig. 35-12).



Fig. 35-9. Maniobra para la búsqueda de adherencias a la piel.

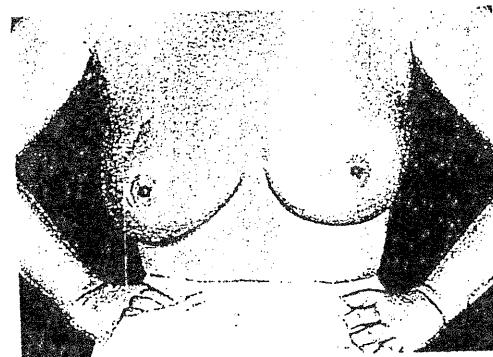


Fig. 35-10. Contracción de los pectorales para poner en evidencia la fijación del tumor.

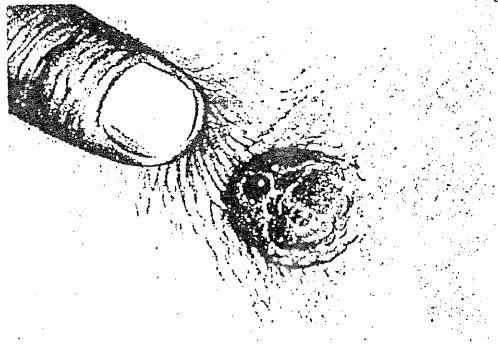


Fig. 35-11. Derrame por el pezón.

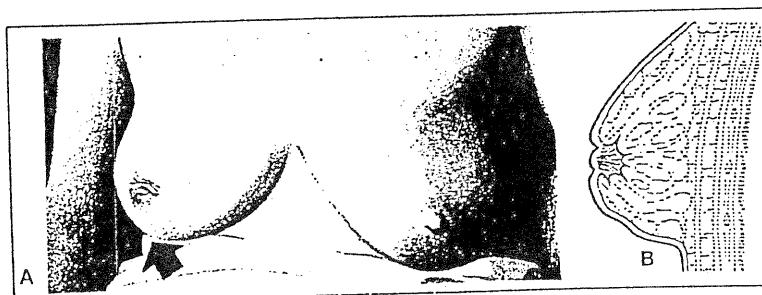


Fig. 35-12. A, Retracción del pezón; B, mecanismo de la retracción del pezón.

METODOS INSTRUMENTALES DE DIAGNOSTICO

Una buena semiología mamaria lleva habitualmente a un diagnóstico clínico, el cual, de acuerdo con las circunstancias, podrá requerir el uso de métodos instrumentales complementarios para profundizar el estudio de la lesión o ratificar el diagnóstico clínico y proceder en consecuencia.

RADIOLOGIA

Este procedimiento tiene como precursor a Salomon, quien en 1931 efectuó 3.000 radiografías de piezas operatorias, a las que luego correlacionó con la respectiva anatomía patológica. Warren, en 1930, la emplea en la clínica y posteriormente, Leborgne, en Uruguay, perfeccionó la radiología mamaria con técnica depurada, marcando rumbos en este sentido.

Mamografía

Se efectúa con equipos especializados que permiten conseguir buen contraste, empleando menos radiación de exposición sobre la piel y los tejidos profundos. Se utilizan tubos con ánodo de molibdeno y conos localizadores.

La interpretación de las radiografías se hará teniendo en cuenta las características que deben valorarse en el examen y su relación con la edad, lactancia, embarazos, etc. El contorno cutáneo, la zona clara subcutánea, la zona densa glandular y la zona clara retroglándular, son pasibles de un minucioso examen. En las mujeres jóvenes el tejido fibroglandular se presenta como imágenes densas que confluyen con muy poco tejido adiposo. Durante el embarazo y lactancia, la densidad del tejido glandular aumenta. En la postmenopausia, la atrofia del tejido fibroglandular aumenta y el tejido adiposo ocupa gran parte de las mamas.

El radiólogo debe tener conocimientos clínicos de mastología y, al mismo tiempo, saber examinar a la paciente antes del estudio mamográfico.

No puede considerarse como estudio mamográfico el efectuado con aparatos convencionales, aunque estuvieran adaptados a tal fin.

Momento para la realización. La mamografía debe ser efectuada en la primera mitad del ciclo menstrual, porque evita la radiografía de una mujer con embarazo ignorado y al mismo tiempo, la menor cantidad de líquido presente en la etapa preovulatoria, permite realizar una mayor presión para obtener mejores imágenes.

La mama debe ser comprimida para realizar el examen. La mamografía con compresión localizada realiza sobre zonas dudosas que se visualizan en radiografía convencional; ésta provoca dolor, pero la calidad de la imagen (mayor contraste) y la reduc-

ción de la dosis, hacen necesaria una adecuada compresión.

La mujer debe ser informada que la compresión no provoca lesiones mamarias inmediatas, ni mediáticas.

Obtención de las placas. El examen mamográfico debe ser bilateral, excepto en circunstancias especiales en que se desea una aclaración sobre un estudio realizado recientemente.

Las proyecciones que se emplean habitualmente son la *cráneocaudal*, colocando la placa debajo de la mama; la *mediolateral* con la placa colocada del lado externo de la mama. También se utiliza la proyección *oblicua*, con la placa también externa, pero con inclinación del tubo de 30°, que permite visualizar la prolongación axilar.

Informe de la mamografía. Debe constar en él la descripción de las imágenes radiográficas en forma precisa y objetiva, su localización, su dimensión en mm y, si es posible, multifocalidad. El profesional debe evitar poner signos, flechas u otras marcas con el fin de señalar lesiones o imágenes, ya que esta práctica dificulta la objetividad del médico tratante.

No debe omitirse una conclusión, que debe ser clara y definida, en la que se deberá tener en cuenta que si bien es enviado a un médico, es leído en algunos casos por la paciente.

Debe quedar claro que no es posible, en la mayoría de los casos, correlacionar imágenes con la anatomía patológica, aunque en muchos puede presumirse. No es aceptado que el profesional que informa sugiera otros estudios de diagnóstico, ni establecer plazos para controles periódicos.

Archivo mamográfico. La conservación de las mamografías por parte de la mujer o del archivo en la institución, es de fundamental importancia, ya que permite disponer de imágenes de referencia, ya sea en mamografía de base en mujeres asintomática, para comparar imágenes mamográficas en el tiempo, screening, etc.

Riesgo mamográfico. El conocimiento del riesgo carcinogénico de las radiaciones ionizantes motiva controversias sobre la relación costo-beneficio de la realización de mamografías, especialmente en los programas de screening (pesquisa) mamográfico.

Los estudios epidemiológicos realizados en poblaciones sometidas a explosiones atómicas y a tratamientos radiantes, han mostrado mayor incidencia de cáncer de mama en las mujeres expuestas.

Los estudios calculando el riesgo en relación a la edad muestran que la mama tiene menos radiosensibilidad con el aumento de la edad y está en relación directa con la dosis absorbida.

El progreso tecnológico ha permitido reducir la

dosis en la piel de 8 cgy a 0,37 cgy, por lo que el riesgo es muy bajo. El beneficio en la anticipación diagnóstica y la reducción de la mortalidad justifica su empleo en la pesquisa del cáncer de mama (screening).

El avance de la tecnología permitió obtener imágenes magnificadas que brindan mayores detalles y buena definición. En este caso se utiliza foco ultrafino 0,1 para ratificar o no imágenes pequeñas o microcalcificaciones que no eran bien definidas en la mamografía convencional.

No es aconsejable realizar magnificación como primer acto médico, ya que insistimos, es útil para magnificar imágenes dudosas visibles en la mamografía y además porque para magnificar es necesario aumentar la dosis de radiación.

La mamografía de alta resolución es aquella mamografía de alta calidad, pudiendo ser realizada por equipos de foco 0,1; 0,3 y 0,6, cuya diferencia resolutiva no es apreciable al ojo humano.

Existen actualmente tubos con doble foco 0,16 y 0,3 o 0,1, que permiten con el primero realizar la mamografía estándar y con el foco fino los estudios sectoriales.

La digitalización o realce de la imagen mamográfica consiste en una variante tecnológica del estudio de las imágenes, pero no modifica el informe final de las mamografías convencionales.

Indicaciones. Se pueden resumir en las siguientes:

- 1) Signos de patología mamaria (nódulos, adenopatías, derrames por el pezón, etc.)
- 2) Signos de presunción de patología mamaria (adenopatías axilares, metástasis óseas).
- 3) Mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama u otros factores que la ubiquen en un grupo de mayor riesgo.
- 4) Control de la mama restante postmastectomía.
- 5) Control de la mama irradiada.
- 6) Control evolutivo de microcalcificaciones que por sus características de benignidad no fueron extirpados.
- 7) Mujeres con mamas muy voluminosas en las que el examen clínico es dificultoso.
- 8) En el hombre, para diferenciar ginecomastia de lipomatia, así como también para el diagnóstico de otra patología.
- 9) En mujeres con cancerofobia.
- 10) Como mamografía de base. Las recomendaciones para la población asintomática difundidas por la American Cancer Society son:
 - a) Entre los 35 y 40 años una mamografía de base.
 - b) Entre los 40 y 50 años una mamografía cada 1 o 2 años, de acuerdo a la patología.
 - c) A partir de los 50 años una mamografía anual. Existen otras normas que se ajustan a las realidades socioeconómicas de cada país.

1) Pesquisa o screening mamario (ver más adelante).

Imágenes radiológicas

a) De los procesos inflamatorios agudos. Presentan opacidades de densidad irregular y mal delimitadas, con dilataciones venosas o espesamiento de la piel. El absceso mamario puede mostrar una imagen parecida a la del carcinoma.

b) En la displasia fibrosa o mastalgia, tienen el aspecto de vidrio esmerilado, con zonas homogéneas de densidad aumentada.

c) En la displasia fibroepitelial o adenosis, se halla densidad aumentada a nivel de la glándula. Las imágenes nodulares, homogéneas, presentan el aspecto de motas de algodón; puede haber calcificaciones gruesas y dispersas. No hay retracción de la piel ni del pezón; las lesiones son habitualmente bilaterales (fig. 35-13).

d) Cuando la displasia es fibroquística, las imágenes son de tamaño variable, densas, se hallan a veces contorneadas por un ribete claro. Estas lesiones son también habitualmente bilaterales.

A pesar de la descripción de imágenes radiológicas de displasia mamaria, lesiones benignas mamarias o (A.N.D.I.) aberraciones en el normal desarrollo e involución, no existen imágenes definidas que puedan correlacionarse con la clínica o con la anatomía patológica.

e) Los tumores benignos dan imágenes redondeadas u ovales, de contornos netos, tamaño que coincide con el reconocido por el examen clínico. Pueden observarse calcificaciones gruesas o microcalcificaciones dispersas.

f) Lesiones malignas de la mama.

Las imágenes características del cáncer de la



Fig. 35-13. Displasia fibroepitelial.

La Sociedad Americana de Radiología propuso una clasificación de las imágenes radiológicas mamarias, que pueden resumirse en categorías (BI-RADS).

I Mama normal	• 20-30% de las biopsias percutáneas resultarán "positivas", es decir que corresponderán a procesos malignos.
II Lesiones benignas	Si se trata de un carcinoma invasor, se procede a la cirugía definitiva sin biopsia quirúrgica previa.
III Lesiones probablemente benignas (v.p.p.: 2 %)	V Lesiones sugestivas de malignidad
Conducta: control periódico	• Si se realizará una biopsia percutánea el 70 - 80% resultarían "positivas", es decir que corresponden a procesos malignos, por lo que la conducta es realizar una biopsia quirúrgica, obviando la percutánea.
IV Lesiones de bajo o mediano grado de sospecha (v.p.p.: 20 a 30%)	• v.p.p.: valor predictivo positivo
Conducta: biopsia percutánea o quirúrgica	
• 70 - 80% de las biopsias percutáneas resultarán "negativas", es decir que corresponderán a procesos benignos.	
Si no hubiese correlación con radiología o no se pudiese definir la patología, se procederá a la biopsia quirúrgica.	

mama muestran habitualmente bordes muy irregulares, no bien definidos, aumento de la densidad localizada; en alguna ocasión las imágenes del cáncer pueden tener formas redondeadas, parcialmente uniformes como en los tumores benignos. Como signos radiológicos

de importancia para la presunción de carcinoma se puede observar (fig. 35-14A):

- 1) Estrías radiales que convergen al tumor (estrías de alarma de Leborgne).
- 2) Microcalcificaciones numerosas, anárquicas, agrupadas (ver microcalcificaciones).

Diferencias entre las imágenes de procesos benignos y malignos

	Benignos	Malignos
Contornos	Regular, neto con ribete claro periférico (halo de seguridad)	Irregulares, difusos, a veces espiculados
Correlación clinicarradiológica	Coincidén las imágenes	Imagen radiológica menor
Engrosamiento de la piel	No	Sí
Calcificaciones	Gruesas y dispersas	Microcalcificaciones agrupadas
Densidad	Homogénea	No homogénea
Localización	Bilateral	Unilateral
Otras características	Vasos normales	Vasos dilatados
Retracción de la piel y del pezón	No (con excepción en necrosis grasa, galactoforitis, ectasia de conductos, mastitis)	Sí
Número	Múltiples	Única

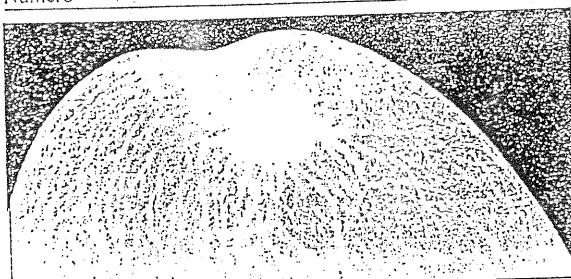


Fig. 35-14 A. Mamografía (esquemática). Imagen de un tumor maligno.

3) Imagen mamográfica de tamaño menor que en el apreciado clínicamente.

La retracción de la piel y del pezón como el engrosamiento (edema) de la piel y la vascularización aumentada, son signos indirectos de malignidad. La retracción de la piel puede ser detectada antes con la mamografía que con la clínica y un engrosamiento de la piel que no reconoce antecedentes quirúrgicos debe ser considerado un hallazgo importante. La vascularización aumentada, de trayecto tortuoso, en algunas circunstancias asimétrico, en la proximidad del tumor, constituyen con la retracción de pezón, piel y edema de la misma, signos indirectos de cáncer mamario.

Un apartado especial merecen las microcalcificaciones, ya que si bien en algunas circunstancias tienen características morfológicas típicas para el diagnóstico presuntivo mamográfico de cáncer, esta situación no constituye un hecho constante, por lo que se desprende que a veces puede ser imposible presumir la benignidad o no de las microcalcificaciones. Las características que pueden hacer presumir un carcinoma deben tener en cuenta: número, tamaño, forma, disposición, ubicación en una determinada área. En general resulta factible visualizar partículas cárnicas de hasta 0,1 mm y la frecuencia con que se observan microcalcificaciones en cáncer de mama se aproxima al 40 %, dependiendo de los equipos empleados.

Puede resumirse que las microcalcificaciones en cáncer de mama son:

- Pequeñas.
- Numerosas.
- Ubicadas en áreas pequeñas.
- De forma redondeada o irregular, como granos de arena.
- Con disposición anárquica.

Las microcalcificaciones pueden estar ubicadas en área de mayor densidad o similar a la zona adyacente, siendo en el primer caso de mayor sospecha de carcinoma.

¿Cuándo debe realizarse la ectomía de las microcalcificaciones? De la aplicación del criterio que se tenga, surgirán cifras distintas de detección del cáncer de mama, puesto que si se conduce con normas muy estrictas se obtendrán menos falsos positivos, es decir se realizarán menos biopsias radioquirúrgicas en patología mamaria benigna.

Si con un criterio más intervencionista se indica la ectomía de todas las microcalcificaciones, se detectará más carcinoma de mama, pero el porcentaje de biopsias será mucho mayor.

El profesional que actúa o la institución deben tener normas al respecto, para saber en qué momento extirpar las microcalcificaciones, así como también cuándo corresponde mantener una conducta expectante, realizando mamografía de control a los 6 meses aproximadamente si se decide no extirparlas, para conocer la evolución de las microcalcificaciones.

Frente a la indicación de ectomía surge la necesi-

dad de realizar una biopsia radioquirúrgica (véase biopsia).

Neumoquistografía

Consiste en la punción y evacuación del contenido del quiste; antes de retirar la aguja se inyecta aire y se realizan las mamografías en las proyecciones convencionales.

La neumoquistografía permite estudiar las características de la pared y de la cavidad del quiste. No está muy difundido en la actualidad este procedimiento porque sus ventajas pueden ser logradas con mayor definición y menor complejidad por la ultrasonografía.

Galactografía

Se usa para el estudio de los conductos galactóforos; la técnica consiste en:

- Humectación del pezón para evitar que la oclusión del conducto dificulte la inyección.
- Dilatación del conducto que se realiza con dilatadores lacrimales.
- Inyección de aproximadamente 1 ml de sustancia hidrosoluble.

Imágenes

Se pueden observar:

- Dilatación de conductos presente en la ectasia de éstos.
- Falta parcial o total de relleno. Puede tratarse en el primer caso de un papiloma intraductal; en el segundo de un carcinoma intraductal, presunción que se robustece si se comprueban microcalcificaciones y el examen citológico de las secreciones es sospechoso.
- Elongación y dilatación de conductos reveladores de una galactoforitis crónica.

La galactofotografía, de todas formas, por no permitir fácilmente el diagnóstico entre una proliferación benigna y maligna, no es tan utilizada como técnica diagnóstica en la actualidad.

Xeromamografía

La xerografía utiliza para su realización tubos de rayos convencionales.

Consiste en la obtención de una imagen electrostática sobre una placa de selenio cargada eléctricamente y que es descargada en forma desigual, de acuerdo a la cantidad de fotones X que recibe, los cuales han sido absorbidos en distinto grado por los tejidos que atravesaron.

La imagen electrostática se vierte en una hoja de papel, sobre la que se fija un polvillo azul y permite visualizar así la trama del tejido glandular.

Una característica esencial de la imagen xeromamográfica es la acentuación del contraste de los bordes (efecto borde), que mejora la visión de los contornos de estructuras de diversa densidad respecto de los tejidos contiguos.

Recientemente han aparecido nuevas placas xeromamográficas y aparatos que permiten obtener una mejor definición de las imágenes y con dosis de exposición mucho más reducidas.

Debe enfatizarse que la mamografía y la xeromamografía no son métodos complementarios, sino variantes de una técnica radiográfica.

Utilidad de la xeromamografía

- 1) Permite la visualización de campos amplios desde la piel hasta la parrilla costal.
- 2) Posibilita una lectura más rápida y fácil.
- 3) Posee buen poder discriminatorio en mamas juveniles o aquellas muy densas.
- 4) Es útil en el seguimiento del cáncer de mama irradiado luego del tratamiento quirúrgico conservador.
- 5) Ofrece buena información sobre la patología ubicada en la retroaréola y en la región axilar.

Debe enfatizarse que el avance realizado por la mamografía ha superado las ventajas que en una época mostró la xeromamografía.

Termografía

Los tumores malignos, por su mayor vascularización y metabolismo más activo, tienen una temperatura más elevada que los tejidos normales, la cual se transmite a la piel suprayacente. Este hecho ha sido aprovechado por la *termografía*, detectando las diferencias térmicas.

Actualmente se conocen técnicas de *termografía* como: *teletermografía* y *termografías en placas o de contacto*.

La *teletermografía* es un procedimiento que permite transformar en una imagen visible los rayos infrarrojos invisibles, espontáneamente emitidos por la piel del cuerpo humano.

El cáncer de mama es generalmente fuente de termogénesis en 9 de cada 10 tumores y la superficie que los recubre emite rayos infrarrojos de 2 a 4°C. Las diferencias de temperatura pueden ser representadas con tonos de color gris.

La *termografía de contacto*, en cambio, detecta las diferencias de temperatura en distintas zonas de la mama, poniendo a ésta en contacto directo con una placa termosensible formada por cristales de colesterol, que se encuentran en estado mesomórfico (oscilan inestablemente entre el sólido y el líquido) y traducen distintas tonalidades para los distintos tipos de calor.

Son métodos inocuos, que pueden repetirse tantas veces como se deseé y permiten un seguimiento regular de las anomalías conocidas y de su evolución luego del tratamiento.

Sobre esta base se han descripto diversos tipos de imágenes termográficas normales y anormales, dividiéndose estos últimos en especial en teletermografía en:

Elementos de sospecha:

- Hipervascularización asimétrica o unilateral.
- Un punto caliente de la emisión térmica, con diferencia de 2 o 3°C.
- Hipertermia global de la mama de 2°C.
- Deformación rígida, localizada en el contorno térmico de la mama.

Signos de malignidad:

- Hipervascularización unilateral de tipo anárquico o desordenado.
- Un punto o zona caliente superior a 3°C.
- Hipertermia global de la mama de 2,5°C o más.
- Una deformación con rigidez extendida al contorno térmico de la mama.

Se clasifican las imágenes en 5 categorías:

- Th 1 mama normal isotérmica.
- Th 2 termograma de tipo benigno: hipervascularización bilateral y simétrica; o un punto caliente con gradiente térmico menor de 2°C.
- Th 3 dudosa: un solo signo de sospecha.
- Th 4 varios signos de sospecha o un solo signo de malignidad.

El examen termográfico puede ser indicado con criterio diagnóstico, pronóstico y de control de la patología mamaria.

Diagnóstico

Los límites de la termografía están dados por la falta de especificidad y sensibilidad; además, existe una falta de correspondencia entre el sitio de la lesión y la imagen termográfica. Los falsos positivos están dados por lesiones hiperplásicas, inflamatorias, fibroadenomas. Las posibilidades de falsos negativos pueden darse por: localización profunda del tumor, y/o tumor pequeño, escasa presencia termogénica, técnica incorrecta, etc.

Pronóstico

Su valor como factor pronóstico es defendido por investigadores que han correlacionado la termografía con el volumen tumoral y la velocidad de crecimiento. A pesar de representar este tema un aspecto interesante, otros factores pronósticos son aceptados como de mayor valor.

Control

La posibilidad de evidenciar alteraciones termográficas antes de la aparición de cambios morfológicos, motivó la puesta en marcha de programas para identificar poblaciones de riesgo. Escuelas de renombre de Estrasburgo, Marsella, han sido pioneras en este aspecto.

En nuestro medio, Álvarez Gardiol, en Rosario, ha trabajado y publicado sobre termografía, aunque los estudios no han sido corroborados por otros grupos.

Breast care

Es un dispositivo que se aplica en la superficie de la mama. Consiste en un par de discos con imágenes en espejo, conformados cada uno por una almohadilla liviana de material termoaislante sobre la que se adosan tres láminas delgadas de aluminio. Estas láminas contienen puntos dorados de un sensor químico sensible al calor y ordenados en columnas (18 columnas de puntos para cada lámina de aluminio).

Cada columna de puntos está calibrada para variar del color azul al rosado, de acuerdo a una temperatura predeterminada indicando 0,27°C de aumento sobre un rango de 32,2°C a 36,9°C.

Cuando se coloca el BREAST CARE (R) sobre la mama y se mantiene el contacto durante 15 minutos, cada segmento de aluminio registrará una temperatura que está indicada en el viraje de color de los puntos. Una diferencia de temperatura de 1,1°C o más entre las imágenes en espejo indica que puede existir una condición patológica en la mama que registra temperatura elevada. Constituye un procedimiento que resulta fácil de usar, no invasivo y de alta sensibilidad, que puede ser utilizado como complemento del examen clínico y en los intervalos entre mamografías; no puede reemplazar al examen clínico y mamográfico.

Ultrasonografía

Ha adquirido un rol interesante entre las diversas técnicas instrumentales aplicadas al diagnóstico en mastología, especialmente en los últimos años.

La imagen ecográfica de mama normal se caracteriza por una imagen ordenada y provista de ecos, en la que es factible reconocer en el plano subdérmico un área poco ecogénica de tejido adiposo premamario con estrías hipoeccogénicas (ligamentos de Cooper). El cuerpo mamario está caracterizado por una ecogenicidad, que varía en relación a la cantidad de tejido glandular y adiposo que presenta la mama.

Cuando existe una patología (quiste, fibroadeno-

ma, cáncer), la forma, bordes, límites, ecoestructura interna y condición de los tejidos posteriores a la lesión fundamentan el diagnóstico presuntivo.

1) **Quistes.** El área muestra una imagen anecogena, de bordes regulares, bien definida, redondeada u oval, según el estado de la tensión del líquido, con un refuerzo de la pared posterior del quiste (fig. 35-14 B). Además, con la ultrasonografía pueden visualizarse proliferaciones intraquísticas. El diagnóstico se basa en una triada característica: a) excelente conductibilidad, sin atenuación; b) importante contraste (35-30 décibeles); c) neta deformación por su consistencia fluctuante.

2) **Fibroadenoma de la mama.** En las formaciones sólidas de tipo benigno, la imagen de bordes regulares y definidos con ecos muy intensos, ecorrefringente, sin sombras laterales y presencia regular de ecos debajo de la formación.

3) **Las áreas patológicas.** Se visualizan con ecos pobres, a pesar de poder ser intensos y distribuidos en forma irregular. Los bordes son difusos, indefinidos y a veces espiculados; el límite posterior puede mostrar una sombra acústica (cono de sombra posterior), ya que los ultrasonidos son absorbidos por el tumor, no dejando pasar las ondas (fig. 35-14 C).

Indicaciones

- Diferenciar la naturaleza sólida o quística de las formaciones nodulares, así como visualizar formaciones intraquísticas.
- Nódulo palpable sin imagen mamográfica.
- Mamas o áreas con densidad localizada o generalizada.
- Mama con prótesis.
- Utilidad en guiar biopsia con aguja fina en lesiones no clínicas, guiar punción de quistes y control de agujas en la práctica de biopsias radioquirúrgicas.

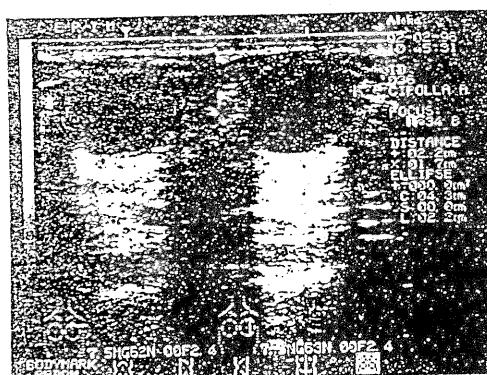


Fig. 35-14 B. Quiste típico. Refuerzo de la pared posterior (gentileza C.E.R.I.M.).

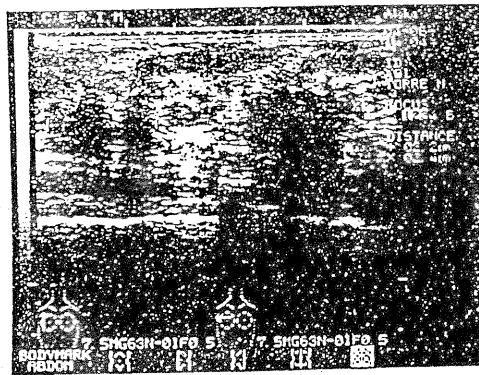


Fig. 35-14 C. Cáncer de mama. Cono de sombra posterior (gentileza C.E.R.I.M.).

Limitaciones

- a) Realiza un análisis sectorial de la mama.
- b) Dificultad para evidenciar lesiones sólidas de diámetro inferior a 5mm.
- c) No detecta las microcalcificaciones.
- d) No es método de screening.

La ultrasonografía, con equipamiento ecográfico y transductores de alta frecuencia, hace promisorio el empleo de esta técnica, que en la actualidad es utilizada siempre como complemento de la información recogida por la mamografía.

Actualmente se cuenta con ultrasonido con doppler color, que permite explorar la vascularización, consistencia de vasos, débito vascular perifocal, áreas de hipertermia focalizada.

Eco doppler (ver métodos instrumentales para el estudio).

Transiluminación

Aplicando una fuente luminosa muy poderosa en un sector de la mama, se obtienen en el lado opuesto imágenes que pueden ser registradas fotográficamente y que permiten distinguir diferencias de densidad en la trama del tejido glandular y descubrir tumores no palpables.

Diafanoscopía infrarroja

La radiación infrarroja permite el reconocimiento de pequeñas vascularizaciones, distinguiendo los casos normales de aquellos con patología benigna o maligna.

Por la infrarrojografía se logra discriminar distintas lesiones, gracias a su diferente colorido: *rojas*, en lesiones benignas llamadas displasias; *rojas con contornos nítidos*, en el fibroadenoma; *de color amarillento*, en los quistes serosos; y *de color negro y de contornos esfumados*, en el cáncer de mama.

Este procedimiento está particularmente indicado en casos de nodularidades importantes: discriminar la región retroareolar y las mamas con cicatrices operatorias.

Tomografía computada

La tomografía computada no representa un método de pesquisa, ni tampoco se indica como complementario en métodos combinados, por no existir gran experiencia y por su costo elevado.

La tomografía computada puede registrar un aumento de la concentración yodada en el tejido tumoral mamario, pudiendo detectar lesiones malignas de hasta 1 cm.

Puede ser útil en adenopatía axilar con diagnóstico de cáncer y mamografía negativa, o cuando las imágenes mamográficas sospechosas se ven en una sola incidencia.

Resonancia magnética

No representa un método de pesquisa, ni tampoco se indica como complementario en métodos combinados, por no existir experiencia y por su costo elevado.

La *resonancia nuclear magnética* en patología mamaria todavía no ha superado las ventajas de los métodos convencionales.

Se caracteriza por su capacidad para diferenciar estructuras de partes blandas.

El avance de la tecnología se produce cuando la RM se realiza postinyección de gadolinio.

Los pilares sobre los que se sustenta este estudio son:

- A) La angiogénesis tumoral.
- B) La capacidad de las zonas de angiogénesis para captar contraste (gadolino).

Recordamos que los tumores producen un factor angiogénico que podría ser considerado como un factor pronóstico.

Indicaciones

Algunas de las indicaciones son:

- 1) Dudas diagnósticas mamográficas-ecográficas.
- 2) Embarazo y nódulo.
- 3) Mamas densas.
- 4) Cáncer oculto.
- 5) Estudio de cicatrices.
- 6) Estado de prótesis y sus complicaciones (roturas intra o extracapsulares).

VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE ESTOS METODOS EN LA DETECCION PRECOZ DEL CANCER DE MAMA

Los distintos métodos expuestos tienen como finalidad primordial la obtención de imágenes de tejido glandular mamario que permitan diferenciar el tejido normal, con sus variaciones individuales o fisiológicas, de aquellos cambios patológicos benignos o malignos.

De este modo, se busca como objetivo principal la detección precoz de lesiones malignas iniciales. En este sentido, cada uno de estos métodos presenta ventajas y desventajas, pero debe aclararse que en modo alguno son excluyentes entre sí, sino convergentes. Algunos casos negativos con uno de estos métodos pueden ser positivos con otros, por lo cual la utilización de varios métodos aumentaría el porcentaje de exactitud diagnóstica.

La *mamografía* tiene la ventaja de revelar las imágenes más precisas y detalles más finos; es la única reconocida para screening mamario. Las desventajas radican en que tiene falsos negativos en mujeres jóvenes y/o con mamas muy densas, porque el tejido fibroglandular con estas características impide, en algunos casos, la correcta visualización de una posible patología.

Los adelantos técnicos disminuyeron los riesgos de acumulación de radiaciones que recibe la mama, si el examen se practica de acuerdo a normas establecidas. Es el método más importante.

La *termografía* es inocua, de ahí su ventaja de la posible reiteración de su práctica. El inconveniente es que sus imágenes no permiten apreciar detalles finos, que se ven con la mamografía, por lo que no están sensible y específica. Se la utiliza poco.

La *diasfanoscopia infrarroja* es inocua, de fácil manejo y puede ser repetida sin riesgo cuantas veces sea necesario y así detectar variaciones vasculares. Tiene el inconveniente de que las lesiones se visualizan aumentadas de tamaño, a causa de la vascularización; además es difícil el estudio de las lesiones muy periféricas. Se la utiliza muy poco.

La *ecografía*, si bien con una utilidad limitada, tiene su particular importancia en la determinación de imágenes quísticas o sólidas, en el estudio de pacientes muy jóvenes con mamas densas, o bien de las embarazadas, o aquellas que no se quieren someter a una radiación innecesaria. Es muy utilizada.

Las ventajas y desventajas de la *xeromamografía*, fueron detalladas en la explicación del método.

La *tomografía computada* y la *resonancia magnética* no son considerados métodos de pesquisa de patología mamaria, siendo recursos diagnósticos de excepción, que deberán mostrar en el futuro sus ventajas en la relación costo-beneficio.

PAPEL DE LA PATOLOGÍA EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS AFECCIONES MAMARIAS

Citología

El estudio citológico puede emplearse en patología mamaria en distintas circunstancias y con diferentes indicaciones.

a) *Derrame por el pezón*. Para el estudio citológico del material de derrames por el pezón, espontáneos o provocados, se practican extendidos en portaobjetos que se fijan con los métodos habituales (alcohol-éter, etc.); los portaobjetos deben estar bien limpios y desengrasados para permitir la mejor adherencia de los elementos celulares. Es conveniente efectuar varios extendidos a fin de obtener un material celular representativo. Los principales elementos celulares que pueden observarse son los siguientes: a) *células epiteliales canaliculares* descamadas del epitelio de revestimiento de los conductos; presentan núcleos pequeños y uniformes y escaso citoplasma; pueden evidenciar alteraciones irritativas en procesos inflamatorios (galactoforitis); b) *células hidrosadenoides*, con un citoplasma acidófilo y núcleos pequeños, uniformes e hiperchromáticos; corresponden a la metaplasia hidrosadenoides (sudorípara)

del epitelio de los conductos o de un quiste; c) *células espumosas*, con citoplasma vacuolado y cargado de lípidos; d) *células epiteliales atípicas*; se observan en carcinomas de distinto tipo y presentan los criterios conocidos de atipia celular; e) *granulocitos neutrófilos o eosinófilos*; f) *linfocitos*; g) *eritrocitos*; h) *elementos conectivos*.

Además de estos elementos figurados debe estudiarse el fondo general del extendido e investigar la presencia de detritos celulares, glóbulos lipídicos, etc.

La descripción del cuadro citológico de las distintas lesiones que pueden producir un derrame por el pezón se encuentran en el apartado correspondiente (véase derrame por el pezón).

b) *Lesiones erosivas de la piel del pezón*. El material se obtiene raspando la superficie de estas lesiones y efectuando extendidos en forma similar a la descrita; tienen especial valor en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Paget con otras dermatopatías.

c) *Líquidos de punción de quistes*. El líquido obtenido de la evacuación por punción de quistes mamarios debe recogerse sistemáticamente para su estudio citológico en un frasco bien limpio y sin el agregado de elementos fijadores o conservadores (formol u otros). El material debe ser procesado lo más pronto posible para evitar la alteración de los elementos celulares y se lo centrifuga realizando extendidos con el sedimento. Los elementos celulares que pueden observarse son, en líneas generales, los mismos que se mencionaron en el estudio de los derrames por el pezón.

d) *Punciación aspirativa de lesiones sólidas*. Se efectúa la punciación aspirativa para obtener material celular con fines diagnósticos. Las principales indicaciones son: a) en carcinomas avanzados, a fin de lograr su certificación microscópica evitando la biopsia quirúrgica. b) en nódulos mamarios palpables puede realizarse la punciación aspirativa para estudio citológico con el objeto de disponer de un adelanto diagnóstico previo a la biopsia.

e) *Punciación dirigida hacia imágenes mamográficas sospechosas no palpables*. La punciación se lleva a cabo en condiciones de asepsia con una aguja fina y una jeringa aplicando una presión negativa sostenida; puede realizarse en varias direcciones y con el material obtenido hacerse extendidos que se fijan en la forma habitual. La punciación dirigida a imágenes mamográficas sospechosas no palpables ofrece dificultades para orientar exactamente la aguja hacia ese lugar, por lo cual se utilizan técnicas estereotáxicas para su localización.

Debe aclararse que la negatividad de la citología en cualquiera de las formas referidas (derrames por el pezón, lesiones del pezón, punciación de quistes o de lesiones sólidas) no permite excluir la presencia de un carcinoma. Por otra parte, la positividad de la citología debe ser confirmada en todos los casos por la biopsia antes de tomar una decisión quirúrgica.

f) *Citología por impresión*. El material celular

obtenido puede por impresión estudiarse directamente o raspando la superficie de corte de tejidos extraídos por biopsia quirúrgica. Está indicada como complemento del examen histopatológico y tiene valor práctico en el estudio intraoperatorio de lesiones que por sus características ofrecen dificultades técnicas para la obtención de cortes por congelación, como el carcinoma mucosecretante.

Biopsia

Consiste en la extracción quirúrgica de un fragmento de tejido para su examen histológico. Es el único método que permite establecer en definitiva un diagnóstico de certeza sobre la naturaleza de la lesión. Todos los diagnósticos clínicos, radiológicos o citológicos de malignidad deben ser ratificados mediante una biopsia antes de establecer la conducta terapéutica. A su vez, cualquier nódulo definido o persistente, aunque tenga caracteres semiológicos de benignidad, debe ser sometido al examen histopatológico.

La biopsia puede ser:

1. Intraoperatoria. Se efectúa durante el acto quirúrgico mediante cortes histológicos obtenidos por congelación. El diagnóstico histológico se hace en unos pocos minutos y permite continuar la intervención inmediatamente en el caso de confirmarse el diagnóstico de tumor maligno. Casi en el 90% de los casos se establece un diagnóstico de certeza que hace posible determinar la conducta quirúrgica, pero sus limitaciones derivan de la técnica histológica empleada, con la cual se obtienen preparaciones que habitualmente no llegan a la perfección de las hechas por inclusión del tejido. Por ello, la biopsia intraoperatoria no es de utilidad en lesiones de diagnóstico histológico diferencial difícil entre la benignidad y la malignidad y que requieren preparaciones de excelente calidad y un estudio detenido de ellas, casos en los cuales el diagnóstico debe postergarse hasta el examen con inclusión previa. Entre las lesiones en que la biopsia intraoperatoria puede ofrecer dificultades que la hacen desaconsejable son de mencionar el papiloma intraductal (único o múltiple), la adenosis lobulillar o esclerosante y la hiperplasia del epitelio canalicular muy intensa, el carcinoma intraductal y el carcinoma intralobulillar. En los demás casos es posible por lo común hacer un diagnóstico de certeza, que de todos modos debe ser siempre ratificado con el estudio por inclusión.

2. Diferida. El material extraído es fijado y procesado según técnicas histológicas habituales de inclusión en parafina; el diagnóstico se obtiene en un plazo de dos o tres días. Se efectúa en las siguientes circunstancias:

a) Cuando las características clínicas y semiológicas del proceso son de franca benignidad, lo cual hace poco probable que la biopsia tenga que ser seguida por una conducta quirúrgica amplia.

b) En casos con *características clínicas definidas de malignidad* y que se encuentren ya en un estadio inoperable, en los cuales la biopsia tiene sólo carácter corroboratorio previo al tratamiento radiente o quimioterápico.

c) En los casos ya mencionados en que el diagnóstico intraoperatorio tenga que ser diferido.

Formas de biopsias y sus indicaciones

a) *Excisional*. Consiste en extraer en su totalidad el nódulo o el sector de tejido glandular afectado con un margen de tejido normal; es la *técnica de elección* siempre que ello sea posible, ya que, si se trata de una lesión benigna, con esta intervención se habrá completado su tratamiento quirúrgico y si es una lesión maligna, se evitará la incisión sobre tejido neoplásico.

b) *Incisional*. Es la extracción de *un fragmento de la lesión*; se hace sólo en el caso de tumores voluminosos inoperables para obtener una ratificación histológica del diagnóstico clínico antes de iniciar el tratamiento.

c) *De la piel mamaria*. Se efectúa también en carcinomas avanzados localmente y que infiltran la piel, con el único objeto de confirmar histológicamente el diagnóstico. Para ello se toma un fragmento de la piel de la mama con el aspecto clínico de estar infiltrada por el carcinoma.

d) *Por punción*. Consiste en la obtención por punción, mediante agujas de Vim-Silverman, de Menghini o similares, de un pequeño fragmento cilíndrico de tejido para su procesamiento histológico. Esta técnica se indica *sólo para la confirmación histológica* de un diagnóstico clínico de carcinoma avanzado antes del tratamiento. *Únicamente tiene valor diagnóstico positivo*; el resultado negativo no permite descartar la neoplasia y por lo tanto deberá repetirse la punción o efectuar una biopsia incisional.

e) *De ganglio axilar*: Es otra forma de biopsia corroborativa en carcinomas avanzados con adenopatías axilares.

f) *Del conducto galactóforo*. Está indicada en los derrames hemáticos por el pezón, *especialmente cuando no hay tumor palpable*. Consiste en la disección y extracción del conducto o de los conductos por los cuales se produce el derrame, los que tienen que ser debidamente identificados para hacer posteriormente su estudio histológico seriado. Permite el diagnóstico de lesiones de los conductos responsables del derrame (galactoforitis crónica, papiloma intraductal, carcinoma intraductal, etc.). En el caso de que éste acompañe a un tumor palpable, ubicado en la zona de la glándula topográficamente correspondiente al conducto por el cual se produce el derrame, se efectúa la biopsia del nódulo en cuestión y del conducto galactóforo comprometido.

g) *De la piel del pezón*. Se indica en lesiones eritema-

matosas, pruriginosas o erosivas del pezón, cuando se sospecha una enfermedad de Paget o se desea un diagnóstico histológico de la dermopatía.

h) *Adenectomía parcial*. Consiste en la extirpación de un sector amplio del tejido glandular mamario, que puede llegar a comprender la totalidad de un cuadrante (cuadrantectomía). Se indica en los siguientes casos:

- *Imagenes radiológicas sospechosas sin tumor palpable*. Cuando en un examen radiológico de la mama aparecen signos sospechosos de malignidad (microcalcificaciones agrupadas o irregulares observadas en ambas incidencias, condensación de la trama conectiva, etc.), aunque no haya un tumor palpable. Se hace la biopsia en *bloque* de todo el sector glandular correspondiente. El material así obtenido debe ser luego radiografiado a fin de tener la seguridad que se extrajo toda la zona sospechosa y localizada con el propósito de hacer su estudio histológico seriado en busca de posibles lesiones carcinomatosas incipientes. (ver carcinomas).

- *Displasias mamarias* con cualquiera de las siguientes características: muy extensas o multinodulares a la palpación; con focos radiológicamente sospechosos; en casos que el examen biópsico intraoperatorio o diferido muestre un intenso componente proliferativo epitelial (adenosis lobulillar o esclerosante e hiperplasia del epitelio canalicular muy intensas); recidivas reiteradas luego del tratamiento médico o de la biopsia quirúrgica.

- *Papilomas intraductales múltiples* recidivados o con intensa proliferación sospechosa de transformación maligna.

- Algunos autores indican también la ectomía del cuadrante *superoexterno de la mama contralateral* en pacientes con carcinoma de la mama para detectar posibles lesiones malignas incipientes o preinvasoras, teniendo en cuenta el *riesgo de bilateralidad* del proceso.

Puede realizarse también la exéresis del *cuadrante superoexterno* para el examen histológico, por ser la localización más frecuente del carcinoma de la mama, en pacientes con *adenopatías axilares* cuya biopsia muestra metástasis de un adenocarcinoma. En estos casos, si el examen clínico no revela un adenocarcinoma primitivo de otra localización y no hay tumor palpable, este procedimiento puede ser la única forma de descubrir un carcinoma mamario primitivo *microscópico*, el cual, sin embargo, ya ha dado la metástasis motivo de la consulta. El avance de la tecnología mamográfica hace cada vez más infrecuente esta última situación.

i) *Adenectomía subcutánea*. Es la extirpación de la totalidad del tejido glandular mamario con conservación de la piel. Sus indicaciones son básicamente las mismas que las de la adenectomía parcial y al igual que ésta, tiene a la vez una finalidad *terapéutica y diagnóstica*, ya que es sometido a un estudio histológico minucioso.

j) *Biopsia radioquirúrgica. Marcación prequirúrgica*. El avance de la tecnología con equipos de alta resolución en mamografía y ultrasonografía hace posible detectar lesiones mamarias cada vez más pequeñas.

Para lograr su exéresis debe realizarse técnicas de marcación prequirúrgicas. Con placas mamográficas en sus dos incidencias (frente y perfil) se utiliza una guía esterotáctica o ultrasónica. Los más utilizados para la marcación son:

- a) El carbón inactivo en suspensión.

- b) La aguja anzuelo.

Otros colorantes como el azul de metileno o de toluidina no son tan utilizados por la rápida difusión del colorante.

Las técnicas en base al par mamográfico fueron las primeras en emplearse, aunque la guía esterotáctica permite llegar a una lesión con una aproximación cercana a 1mm.

Colocada la aguja y comprobada su exactitud, se inyecta carbón inactivo, pudiéndose marcar también el trayecto desde la lesión hasta la piel.

En la otra alternativa con aguja anzuelo, utilizando la aguja tutor, se supera en 1 cm de profundidad la lesión, retirándose mediante movimientos suaves y fijando su extremidad distal a la piel.

k) *Guía ultrasónica*. Se utiliza en aquellos casos en que la lesión tenga expresión ultrasonográfica, constituyendo un procedimiento para marcación prequirúrgico rápido y exacto.

La localización preoperatoria de las lesiones con marcación con carbono o con guía metálica, permite una exéresis adecuada sin extirpar tejido mamario en exceso.

Extirpada el área marcada, debe efectuarse la mamografía de la pieza operatoria, para tener la certeza de que se ha extraído la lesión y orientar al patólogo en su estudio.

El tejido resecado se corta en láminas de 2-3 mm, realizándose radiografía de las mismas para facilitar el estudio; debe efectuarse estudio diferido en la mayoría de los casos, aunque en lesiones nodulares el patólogo puede expedirse en el mismo acto quirúrgico. (ver carcinoma "in situ").

l) *Biopsia percutánea con Tru-Cut*. Esta técnica consiste en la obtención de varias tomas de tejido con el empleo de una aguja de punción y se aplica para el diagnóstico patológico de lesiones probablemente benignas o no.

Con esta metodología se obtienen fragmentos que pueden tener la longitud de la lesión a investigar y el diámetro que tenga la aguja empleada.

Puede realizarse el estudio histopatológico así como determinar variables pronósticas immunohistoenquímicas. Se realiza con anestesia local con xilocaina y en forma ambulatoria.

m) *Biopsia esterotáctica*. Con esta técnica se pueden realizar biopsias aspirativas o biopsias con *Tru-Cut*.

Se emplea en lesiones no palpables detectadas por mamografía y mediante el trazado de coordenadas, permite la introducción de la aguja en el sitio de la lesión.

Es más económica y rápida que la biopsia radioquirúrgica. Está indicada en las lesiones o imágenes dudosas para certificar su naturaleza.

n) *Mammotome*. Constituye una nueva técnica para biopsias percutáneas que permite un adecuado estudio histopatológico.

Esta técnica utiliza una bomba que aspira por vacío, conectada a una aguja, un instrumento cortante que rota a alta velocidad y una "rueda" que permite seleccionar el área de la toma. Colocado el extremo distal de la aguja en la lesión, se aplica vacío y se toman muestras dirigidas consecutivas, contiguas en 360°, sin retirar la aguja, de un tamaño superior (100 mg c/u) a la que se obtiene por biopsia histológica o "core-biopsy" (15-20 mg c/u). Por obtener mayor área de tejido, el estudio anatomo-patológico permite ser confiable. (fig. 35-17 y 18)

Autoexamen de la mama

El éxito del tratamiento de los procesos malignos de la mama está condicionado al diagnóstico precoz; he ahí la gran responsabilidad del médico y también de la mujer. Considerando que en la gran mayoría de los casos la manifestación inicial del cáncer es la comprobación de la existencia del tumor, el cual se descubre en casi el 85% de las pacientes en forma accidental al higienizarse o vestirse y que las razones de la demora en la consulta médica son de orden educacional, psicológico, económico, etc., se comprenderá la importancia de la divulgación de noci-

nes básicas de patología mamaria (información oral, escrita, proyecciones cinematográficas, etc.). El colarillo más importante de esta difusión es instruir a las mujeres en la práctica del *autoexamen de la mama*.

Dado lo accesible de la mama, puede practicarse el *autoexamen* con facilidad, aplicando una técnica simplificada de los procedimientos semiológicos ordinarios.

a) *Inspección*. En posición sentada y de preferencia frente a un espejo, se observará al levantar ambos brazos si aparecen anomalías en el aspecto del pezón y la aréola. También se tendrán en cuenta los cambios en la coloración de la piel o la presencia de alguna erosión, por pequeña que sea. La aparición espontánea de derrame por el pezón deberá ser tomada en cuenta.

b) *Expresión de ambos pezones*. Se trata de descubrir la producción de derrames.

c) *Palpación*. El examen se realizará en posición acostada y con el brazo del lado que se examina colocado por encima de la cabeza. Una almohadilla o una toalla dobrada puesta debajo del hombro facilitará la maniobra.

La palpación de la mitad interna de la zona mamaria se hace suavemente, siguiendo trazos trasversales, desde la clavícula hasta el surco submamario (fig. 35-15). Para palpar la mitad externa es conveniente hacer descender el brazo para que la mama sea más accesible (fig. 35-16); también se explorará desde la clavícula hasta el surco mamario. En este sector se hallan el cuadrante superoexterno y la prolongación axilar de la mama, que constituye la parte más difícil de palpar, porque normalmente es la de mayor consistencia y de superficie irregular.

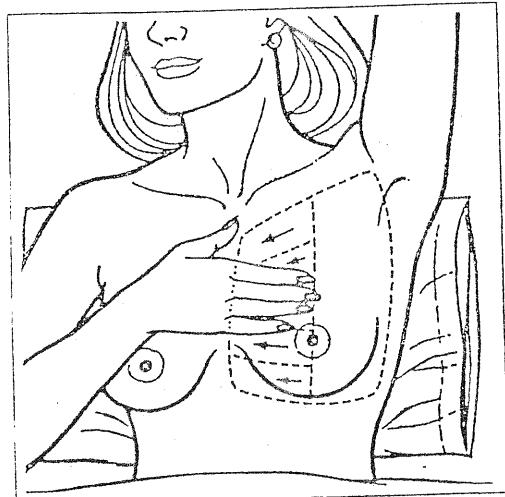


Fig. 35-15. Autoexamen: parte interna.

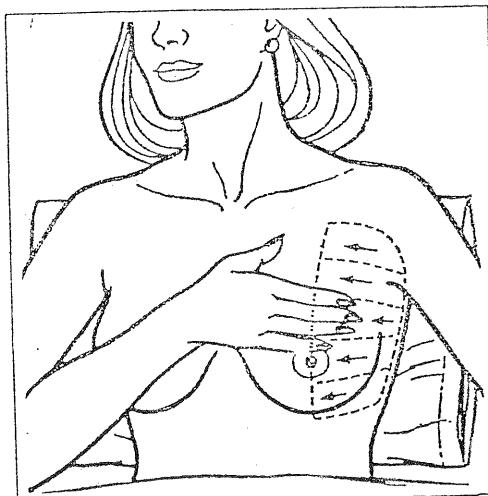


Fig. 35-16. Autoexamen: parte externa.

d) Examen de la axila. Colocada la mano del lado de la axila que se va a examinar por encima de la cabeza, con los dedos de la otra mano aplicados en el hueco axilar se busca localizar adenopatías. La maniobra se efectúa en ambos lados.

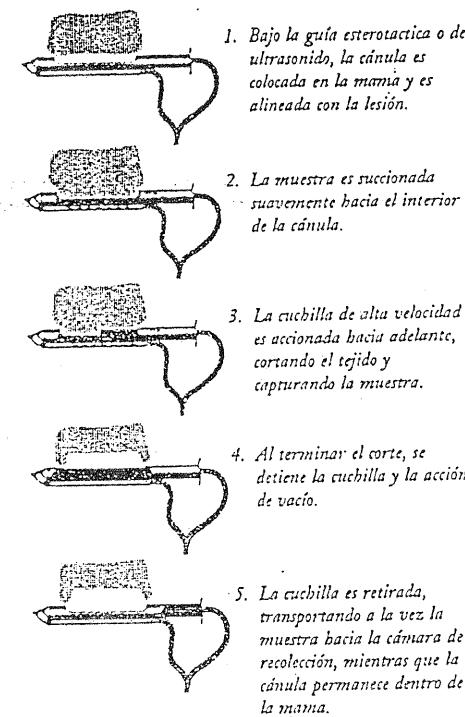


Fig. 35-17. Pasos del sistema mammotome.

Respuestas a las preguntas formuladas corrientemente por las pacientes en la consulta

¿Por qué deben examinarse las mamas si no duelen? El cáncer habitualmente no provoca dolor o lo produce en estadios muy avanzados.

¿Para qué debo examinarme si de esto no entiendo?

Con el autoexamen se pretende que la mujer conozca sus mamas y no que diagnostique. Quienes lo practican rutinariamente se hallan en mejores condiciones para detectar lesiones que antes no tenían.

¿Con qué frecuencia debe realizarse el autoexamen?

Una vez por mes es suficiente.

¿En qué momento del ciclo se debe efectuar?

Después de la menstruación, porque entonces desaparecen las modificaciones fisiológicas que con frecuencia suelen ocurrir en el premenstrual.

¿A qué edad se aconseja comenzar el autoexamen?

Depende de las características de las distintas comunidades. Ya durante la adolescencia, en colegios secundarios o establecimientos de otra índole se debe proceder a informar acerca de la importancia de este examen.

MALFORMACIONES CONGENITAS Y ANOMALIAS DEL DESARROLLO

Las mamas se desarrollan a partir de gérmenes originados en el ectodermo, que se disponen de a pares a lo largo de la pared anterior del tórax y del abdomen y constituyen dos líneas mamarias en sentido longitudinal entre la axila y la ingle. En numerosas especies de mamíferos se desarrollan todos o la

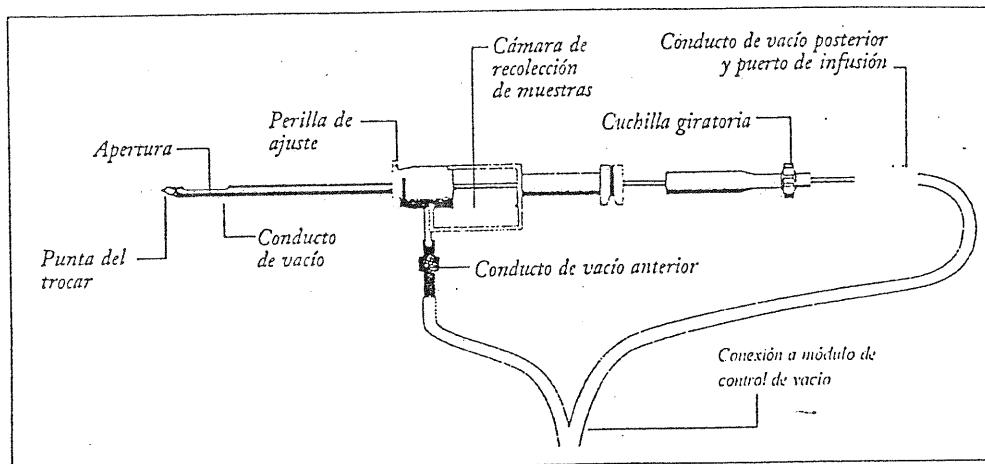


Fig. 35-18. La cánula Mammotome.

mayoría de estos pares; en la especie humana, en cambio, sólo lo hace el segundo par (mamas torácicas), mientras que el resto se atrofia. Puede haber distintos trastornos en este sentido, que causan anomalías en más o en menos, referidas al número o al volumen de las mamas.

a) **Amastia.** Es la ausencia completa de una mama por agenesia o falta de desarrollo del germen. La carencia solamente del pezón o de la areola se denomina *atelia*. La amastia es muy poco frecuente. Puede ser unilateral o bilateral y a su vez asociarse a otras malformaciones de la pared torácica, como *agenesia o atrofia de los músculos pectorales subyacentes*. Su tratamiento es la cirugía plástica. Debe mencionarse que ocasionalmente la amastia puede ser de causa *iatrogénica* cuando el desarrollo precoz del botón mamario es interpretado erróneamente por el médico como un tumor y extirpado; luego, al producirse la pubertad, no se desarrolla la glándula.

b) **Hipotrofia o hipomastia.** Es el escaso desarrollo de la glándula mamaria por hipogonadismo o por falta de respuesta del tejido glandular al estímulo hormonal. Su tratamiento es endocrino o bien mediante cirugía plástica.

c) **Polimastia y politelia.** La existencia de un número mayor de mamas recibe el nombre de *polimastia*. Como ya hemos visto, en la especie humana se desarrolla sólo un par mamario torácico (segundo par) pero si ello ocurre unilateral o bilateralmente en algunos de los otros pares, se forman mamas *supernumerarias*. Se reserva la denominación de *mamas aberrantes* para las que se encuentran fuera de las líneas mamarias, probablemente originadas en gémenes mamarios desplazados. Las mamas supernumerarias o aberrantes pueden estar formadas por pezón y tejido glandular subyacente, sólo por tejido glandular o únicamente por el pezón sin tejido glandular. Este último caso recibe el nombre de *politelia* (pezones supernumerarios). La forma más frecuente de polimastia es el desarrollo unilateral o bilateral de los gémenes del primer par mamario (axilar), lo que da lugar a una *glándula mamaria axilar*; se trata de una malformación relativamente frecuente y para algunos autores se encuentra en el 1-2 % de la población de ambos sexos.

En general pasa inadvertida, pero puede manifestarse por la tumefacción del tejido glandular durante el embarazo, la lactancia o el período premenstrual. Cuando esa mama tiene pezón, aunque sea escasamente desarrollado, dada su relación con los procesos fisiológicos descritos, el diagnóstico es relativamente fácil; si en cambio, carece de pezón y está formada sólo por tejido glandular, puede confundirse con otro tumor axilar (lipoma, adenomatia, etc.). El tejido glandular mamario axilar está sometido a los mismos fenómenos de hiperplasia fisiológica y sufre idénticos procesos patológicos que las mamas torácicas; pueden presentarse así displasia,

fibroadenomas, carcinomas, etc., si bien son muy poco frecuentes. El tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica, la cual se indica por razones estéticas o por las molestias que causen.

d) **Hipertrofia mamaria precoz o infantil.** Es el desarrollo precoz de las glándulas mamarias antes de la adolescencia. Puede ser aislada o formar parte de un cuadro general ocasionado por distintas endocrinopatías (tumores funcionales del ovario, medición hormonal, pubertad precoz, etc.).

e) **Hipertrofia niamaria en la adolescencia.** (pubertad precoz). Es el excesivo desarrollo puberal de las mamas (unilateral o bilateral) dentro de un cuadro de adolescencia normal; se debería a la hiper sensibilidad del tejido glandular al estímulo endocrino. Histológicamente hay una proliferación accentuada del estroma con abundante sustancia intercelular y conductos dilatados, a veces con zonas de hiperplasia papilar de su epitelio. El volumen mamario puede llegar a ser considerable y requerir un tratamiento de cirugía plástica reductora.

f) **Hipertrofia mamaria del embarazo o lactancia.** A veces en el embarazo y la lactancia se produce una hipertrofia del tejido glandular mamario, el cual puede exceder los límites fisiológicos de manera que las glándulas adquieren un volumen considerable. Ello se debería a una excesiva reactividad del tejido glandular al estímulo fisiológico endocrino. Puede ser unilateral o bilateral y afectar a la glándula en forma difusa o circunscripta. En este último caso se destaca clínicamente como un nódulo y puede motivar su extirpación con fines diagnósticos. Histológicamente se observa una intensa hiperplasia de los lobulillos glandulares con vacuolización lipida del epitelio.

PROCESOS INFLAMATORIOS

Los procesos inflamatorios de la mama reciben el nombre genérico de *mastitis*. Así como las inflamaciones de otras localizaciones, las mastitis pueden ser agudas o crónicas, inespecíficas o específicas.

Mastitis aguda piógena

Su forma más común es la que se desarrolla en la lactación, por lo que se denomina también *mastitis puerperal o de la lactancia*. El agente causal más común es el estafilococo y con menor frecuencia el estreptococo o el neumococo. El germen, que se encuentra en la rinofaringe del lactante o sobre la piel de la mama, penetra a través de pequeñas fisuras o efracciones de la piel del pezón o por la desembocadura de los conductos galactóforos. La infección puede determinar un absceso superficial (*absceso subareolar*) o remontar la vía canicular diseminándose por los conductos galactóforos y llegar así a la profundidad del tejido glandular (*absceso intraglandular*).

Histopatológicamente se observan las características de un proceso inflamatorio agudo con congestión, edema intenso e infiltración leucocitaria del estroma glandular; en los conductos se encuentran descalcación del epitelio y masas leucocitarias en las lúces. La infección habitualmente progresó hacia la formación de focos de abscedación, con necrosis del tejido adiposo y abundantes piocitos. Estos abscessos están delimitados por una membrana piógena con los caracteres histológicos de un tejido de granulación inespecíficas.

Los focos de abscedación pueden confluir hacia la formación de abscesos mayores (fig. 35-19), y los que se forman en la profundidad del tejido glandular propagarse al tejido celular laxo retro mamario (*absceso retro mamario*), formando una cavidad bilocular a la que se denomina a veces "absceso en botón de camisa".

Clinicamente la paciente refiere síntomas locales de un proceso inflamatorio agudo, como aumento de volumen y de la consistencia de la glándula, enrojecimiento de la piel y dolor, los cuales suelen acompañarse de los síntomas generales característicos de tal proceso.

El examen muestra una mama indurada, enrojecida y dolorosa; la piel puede estar edematizada y llegar a tener aspecto de "piel de naranja". Hay fluctuación cuando se ha formado ya un absceso, aunque si éste es profundo, no siempre se reconoce. A la expresión del pezón es posible obtener material purulento, a veces mezclado con la secreción láctea. Generalmente hay *adenopatías dolorosas axilares*. El diagnóstico diferencial más importante debe hacerse con una mastitis aguda carcinomatosa (carcinoma agudo inflamatorio).

El tratamiento en una primera etapa *debe ser médico*, con antibióticos de amplio espectro, medicación sintomática y antiinflamatoria. Si se comprueba la formación de un absceso, se impone el *drenaje quirúrgico*, el cual se hará por distintas vías según su localización.

Es aconsejable en este caso recoger material purulento para efectuar cultivo y antibiograma correspondiente. En todos los casos es conveniente la interrupción de la lactación mediante el uso de asociaciones hormonales de andrógenos y estrógenos por vía intramuscular o bien con estrógenos de acción lenta y sostenida en altas dosis (quinetostrol) o de preferencia con bromocriptina, lisurida, cabergolina. La profilaxis de las mastitis puerperales se hace tratando precozmente las lesiones de la piel del pezón, como grietas y fisuras. Puede haber también aunque con escasa frecuencia, mastitis agudas *independientes de la lactancia* originadas en focos sépticos; sus caracteres clínicos y anatomo-patológicos y su tratamiento son similares a los descritos (fig. 35-19).

Mastitis crónica piógena

Generalmente, es el resultado del paso a la cronicidad de la forma aguda mencionada, aunque a veces desde su iniciación sigue un curso crónico. Se forman abscesos, habitualmente rodeados por una reacción fibrosa, los cuales pueden fistulizarse hacia la piel, así como también provocar la fijación y retracción de ésta y causar adenopatías axilares, por lo que debe efectuarse el diagnóstico diferencial con un carcinoma. El tratamiento *en la mayoría de los casos es quirúrgico* y consiste en la resección del sector de tejido afectado y de los trayectos fistulosos, si los hubiere, completada por antibioterapia.

Galactoforitis crónica

Este proceso es generalmente *secundario* a una ectasia de los conductos galactóforos (véase displasias mamarias), pero *no tiene relación con la lactancia*.

La galactoforitis crónica se presenta con mayor frecuencia en mujeres de 40 años de edad o ya en la menopausia. Los síntomas iniciales que motivan la consulta son variados: en algunos casos es sólo el derrame por el pezón, seroso, lactesciente o sanguíneo; en otras ocasiones se trata de la induración del tejido glandular, o ambas cosas a la vez. Con menor frecuencia es la sintomatología inflamatoria la que preocupa a la enferma y menos aun, la retracción del pezón producida por la fibrosis de los conductos.

Patogenia. Como resultado de un proceso degenerativo de las fibras elásticas que componen la pared de los conductos galactóforos, acompañado a veces de una atrofia del epitelio de revestimiento, se produce una dilatación difusa de tales conductos, que pueden llegar a tener 0,5 cm de diámetro y en cuyo interior se acumula material secretorio que se va condensando y se convierte en una sustancia espesa, amarillenta y untuosa, que por expresión se exterioriza en forma de comedones ("comedomastitis").

Semiología. Se comprueba una lesión mal delimitada, densa, del tejido glandular, a veces de forma triangular con su vértice dirigido hacia el pezón. La

MASTITIS		
Inespecíficas	Aguda (piógena)	
Crónicas	Mastitis crónica (piógena)	Galactoforitis crónica
	Absceso subareolar	recidivante
Específicas	Tuberculosis	
	Micosis	
	Hidatidosis (quist hidatídico)	

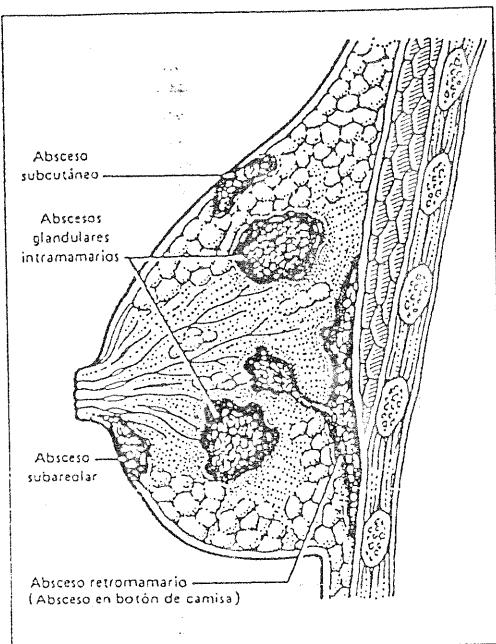


Fig. 35-19. Diversas formas de abscesos mamarios

compresión de esta zona en ocasiones despierta dolor, un derrame por el pezón o la salida del material retenido ya citado. La adenopatía axilar puede estar presente.

El examen citológico del derrame ofrece cuadros variados. En el caso que sea seroso o lactescente, se observan células espumosas de citoplasma microvacuulado, linfocitos y células epiteliales canaliculares con alteraciones de tipo irritativo. Si el derrame es hemorrágico y la extravasación reciente, se agregan, a los elementos descriptos, eritrocitos bien conservados. En cambio, si es antigua, se hallan eritrocitos en lisis y pigmento hemosiderínico libre o dentro de macrófagos.

Estudio radiológico. La mamografía muestra un aumento de la trama glandular, en particular la retroareolar y *focos de microcalcificaciones*, que a veces se disponen en forma de regueros en el trayecto de los conductos afectados.

La *galactografía* revela imágenes de dilatación y de obstrucción de los conductos.

Estudio anatomiopatológico. Macroscópicamente se observan los conductos dilatados y ocupados por material de distinta naturaleza.

Como consecuencia de la atrofia o del desprendimiento del epitelio, este material secretorio rico en lípidos, por acción irritativa química, aún en ausencia de infección, produce una reacción inflamatoria periductal.

El estudio microscópico muestra con frecuencia al epitelio de los conductos atrófico, pero puede presentar zonas de hiperplasia reacional con proyecciones papilares hacia la luz que, si se anastomosan, delimitan pequeñas luces secundarias. En las galactoforitis crónicas se suelen observar focos de microcalcificaciones. El estroma que rodea a los conductos presenta vasodilatación e infiltración *linfoplasmocitaria* pronunciadas, por lo que este proceso ha sido calificado por algunos autores como "mastitis plasmocitaria". Dada la abundancia de vasos de neoformación suelen producirse hemorragias en el conducto, que se exteriorizan por el pezón, originando un derrame sanguíneo, o bien se coleccionan en la luz de los conductos mesclándose con el material secretorio que adquiere un color herrumbroso o negruzco. En algunos casos la reacción inflamatoria toma un carácter granulomatoso y pueden observarse entonces células gigantes del tipo de cuerpo extraño y cristales de colesterol o adquirir un aspecto tuberculoide. Esta lesión evoluciona hacia la fibrosis periductal. Cuando el proceso inflamatorio llega a extenderse hasta el tejido celuloadiposo de la glándula mamaria, produce zonas de necrosis adiposa con reacción granulomatosa lipofágica.

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico se basa en las características clínicas, citológicas y radiológicas descritas. El diagnóstico diferencial más importante es con el *carcinoma*; de ahí que en última instancia, la certeza se obtiene solamente mediante la biopsia. Por este motivo, la *indicación quirúrgica* surge tanto de un *criterio diagnóstico* como de una *necesidad terapéutica*; debe efectuarse la extirpación del conducto o de los conductos afectados o bien del sector de tejido glandular comprometido (véase biopsia).

Absceso subareolar recidivante

Es un proceso originado en el extremo ampular de los conductos galactóforos terminales en el pezón, que generalmente se fistuliza hacia la piel de la areola. Se desarrolla con frecuencia sobre conductos dilatados o en casos de pezón invertido congénito que obstruye los conductos por acodamiento, así como también cuando una metaplasia epidermoide del extremo de los conductos los tapona con material cárneo. El diagnóstico diferencial se hace con *abscesos de las glándulas de Montgomery* o *pequeños quistes sebáceos*, los cuales se comunican con conductos. El tratamiento es *quirúrgico: se deben resechar el trayecto fistuloso y el conducto o los conductos comprometidos*.

Mastitis específicas

La *tuberculosis* es de rara observación en la mama; cuando ocurre, se producen lesiones de

necrosis caseosa rodeadas por un tejido de granulación tuberculoide. En algunos casos las lesiones se ulceran o fistulizan.

Histológicamente, además de las características propias del proceso, se observa una intensa hiperplasia reacional del epitelio de los conductos involucrados por la lesión, que puede llegar a ser confundida con un carcinoma.

Clinicamente se presenta en forma de *nódulos indoloros*, de tamaño variable, que a veces, reiteramos, se fistulizan o ulceran. El *diagnóstico* definitivo se hace mediante la *biopsia*. Como se debe resear todo el tejido afectado, ésta tendrá un *carácter terapéutico*; se complementará con el tratamiento médico específico. Se han descripto también en la mama raros casos de *micosis y quistes hidatídicos*; estos últimos suelen presentar caracteres semiológicos parecidos a los de los quistes de la displasia.

Necrosis adiposa

También denominada granuloma lipofágico, necrosis traumática, citoesteatonecrosis y necrosis grasa, es una lesión del *tejido celuloadiposo* de la glándula mamaria, caracterizada por una *reacción granulomatosa lipofágica*, que clínicamente puede ser *confundida con el carcinoma*.

La causa más común es el *traumatismo* de la mama, casi siempre *accidental*, antecedente que muchas veces las pacientes no mencionan en la *anamnesis*; otras veces se trata de un *traumatismo quirúrgico* (biopsias, punciones, adenectomías, etc.). En la zona traumatizada se produce una hemorragia y luego la reacción del tejido adiposo. Ésta también puede ocurrir en focos de galactoforitis o en mamas muy voluminosas y péndulas por isquemia o microtraumatismo.

Clínica. Las pacientes, cuyas mamas son con frecuencia voluminosas, refieren la aparición de un nódulo, a veces discretamente doloroso, regularmente delimitado y en ocasiones adherido a la piel. El examen radiológico muestra una *imagen radiohídrica central*, correspondiente a la zona necrótica *rodeada por una banda más densa* (imagen en "burbuja de jabón") en la cual pueden verse calcificaciones.

Patología. El aspecto anatomiopatológico varía de acuerdo con el momento evolutivo. Las lesiones recientes se presentan como nódulos de hasta 2 ó 3 cm de diámetro, bien delimitados pero no encapsulados, de consistencia firme y color amarillo intenso, correspondientes histológicamente a un tejido adiposo necrótico, que en algunas oportunidades se acompañan de focos de hemorragia. Posteriormente se produce una reacción granulomatosa con abundantes histiocitos lipofágos de citoplasma microvacuulado, células gigantes multinucleadas, que a veces engloban cristales de colesterol o ácidos grasos, e infiltrados linfocitarios. Se forman luego pequeñas

cavidades por resorción del tejido adiposo, que le dan macroscópicamente un aspecto cribiforme con un contenido oleoso. La lesión evoluciona por último hacia la fibrosis, caso en el cual se observan bandas blanquecinas que alternan con focos amarillos. Las lesiones antiguas pueden llegar a calcificarse y también a presentar depósitos hemosiderínicos en la zona de hemorragia. El aspecto macroscópico de esta lesión puede ocasionalmente ser *confundido con un carcinoma*.

El diagnóstico de certeza se hace mediante la *biopsia*, que es a la vez *terapéutica*, ya que se extirpa la lesión en su totalidad.

TUMORES BENIGNOS

Los tumores benignos de la mama, desde el punto de vista histopatológico, pueden ser clasificados en *epiteliales, mesenquimáticos y mixtos*.

A continuación se los desarrollará en el orden de su mayor frecuencia.

Cabe destacar que mientras el fibroadenoma y el papiloma intraductal se encuentran entre las lesiones mamarias de observación más frecuente, los demás tumores benignos son muy raros.

TUMORES BENIGNOS

Epiteliales	Mesenquimáticos	Mixtos
Adenoma tubular	fibroma	fibroadenoma
Papiloma intraductal (Adenoma papilar)	lipoma etc.	
Adenoma del pezón		

Fibroadenoma

Es el tumor benigno más común de la glándula mamaria; para algunos autores no sería un verdadero blastoma, sino una forma de hiperplasia focal conjunta del componente epitelial y del estroma. Sin embargo a los fines de un ordenamiento didáctico lo seguiremos considerando dentro de los tumores benignos.

El fibroadenoma se observa especialmente en personas jóvenes, con mayor frecuencia entre los 15 y 30 años, aunque puede observarse en mujeres de cualquier edad. Se considera que en su génesis hay un importante componente endocrino. Experimentalmente se los ha producido en ratas por la administración de estrógenos y en la mujer pueden asociarse a displasia. Los fibroadenomas crecen lentamente, pero en el embarazo y la lactancia suele producirse un crecimiento mayor al sufrir modificaciones hiperplásicas y secretantes; por el contrario, su crecimiento se detiene en el climaterio aunque a veces se descubren en mujeres posmenopáusicas. Habitualmente son fibroadenomas preexistentes que se ha-

cen palpables al involucionar el componente glandular y adiposo de la mama.

Clinica. El fibroadenoma se presenta como un nódulo de tamaño variable, bien delimitado, móvil e indoloro, no adherente a la piel ni a los planos profundos. Su consistencia es firme y elástica, aunque puede ser blanda cuando hay una extensa mucoidosis de su componente conectivo y puede llegar a ser pétreas si está calcificado; la superficie es generalmente lisa o lobulada. Al examen radiológico se observa una imagen nodular bien delimitada (fig. 35-20), por lo general con un halo periférico, de densidad igual o mayor que la del resto del tejido glandular. Los fibroadenomas de mujeres jóvenes y aquellos cuya densidad es similar a la del tejido glandular pueden confundirse con éste; otro tanto ocurre en localizaciones retroareolares o muy periféricas. En los fibroadenomas de antigua data es frecuente la calcificación, como focos pequeños o en forma difusa y completa de todo el nódulo.

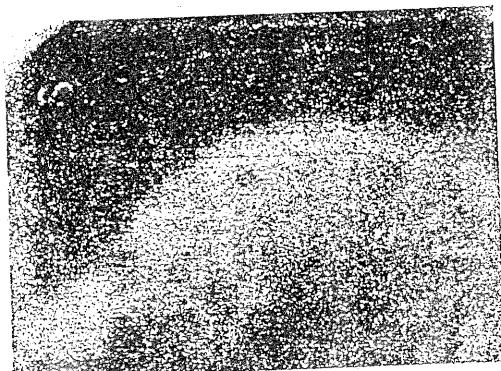


Fig. 35-20. Fibroadenoma (senografía)

Patología. El fibroadenoma se presenta como un nódulo de uno o varios centímetros de diámetro, bien delimitado. La superficie de corte es sólida, de color blanquecino y de consistencia firme y elástica. En las formas histológicas pericanalulares la superficie de corte es homogénea, mientras que en las formas seudointracanalulares aquélla se encuentra surcada por hendiduras que le dan un aspecto foliado (fig. 35-21).

Histológicamente el fibroadenoma resulta una proliferación mixta de estructuras glandulares y del estroma, las que guardan distinta relación entre sí, por lo que se distinguen formas pericanalulares y seudointracanalulares, aunque ambas se observan con frecuencia combinadas.

El fibroadenoma pericanalicular presenta una proliferación de elementos tubulares ramificados revestidos por un epitelio cúbico basófilo y del tejido conectivo que los rodea. En el fibroadenoma seudointracanalicular el componente conectivo se proyecta en forma mamelonada hacia la luz de los canalículos empujando al epitelio. Es frecuente observar en los fibroadenomas cambios secundarios como hialinización o la mucoidosis del sector conectivo, la necrosis, la calcificación u osificación en los nódulos antiguos, como son generalmente los que se descubren en mujeres posmenopáusicas. Una forma especial, pero poco frecuente de fibroadenoma, es el denominado fetal o juvenil de Ewing, que se observa en niñas o mujeres jóvenes. Tiene una estructura pericanalicular y forma de tubos con un revestimiento epitelial de dos o tres capas de células, a veces con pequeñas clavas en su borde apical, rodeados por una proliferación conectiva concéntrica.

Otra forma especial de fibroadenoma es el denominado tumor phyllodes, pero por sus características especiales se estudia separadamente. La transformación maligna del fibroadenoma que es excepción

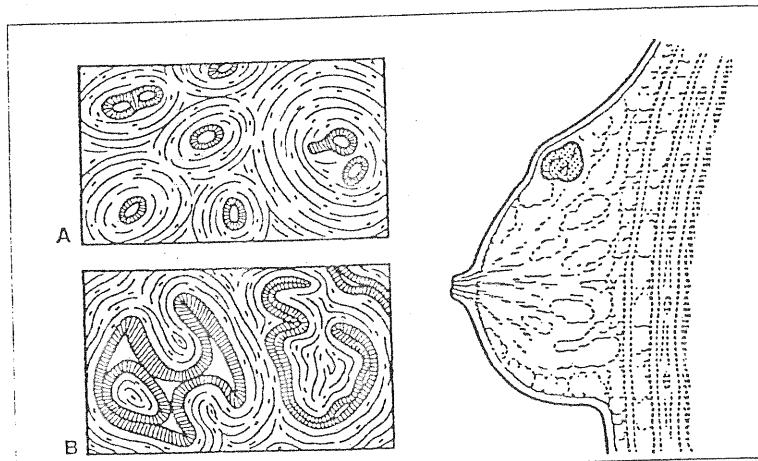


Fig. 35-21. Fibroadenoma.
A. pericanalicular; B. seudointracanalicular

cional da lugar a un sarcoma a partir del sector conectivo o, con mayor rareza, a un carcinoma originado en el componente epitelial.

Diagnóstico. En una mujer joven el diagnóstico es fácil, pues se palpa un nódulo duro, móvil delimitado e indoloro. El diagnóstico clínico diferencial con un carcinoma se basa en que éste carece de movilidad y forma cuerpo con la glándula y puede ser adherente a la piel o a la profundidad. La diferencia con un quiste, que también es bien delimitado, se hace principalmente por su renitencia y con un nódulo adenósico dominante porque éste puede tener una variación cíclica de su volumen. De todos modos, el diagnóstico definitivo se establece siempre mediante la biopsia del nódulo, la que resulta también terapéutica; en todos los casos debe efectuarse una biopsia excisional, extirmando el nódulo completo.

Papiloma intraductal (adenoma papilar intraductal)

Es un tumor benigno formado por una proliferación adenomatosa del epitelio canalicular, que se presenta como una formación papilomatosa dentro de su luz. Puede encontrarse también, con similares caracteres, dentro de un quiste, ya que éste no es más que un conducto dilatado. En este caso se lo denomina papiloma intraquistico.

Clínica. El síntoma que lleva a la paciente a la consulta con mayor frecuencia es el *derrame por el pezón* de la mama afectada, ya sea espontáneo o provocado por la expresión. El derrame puede ser sanguinolento, serosanguinolento o con menor frecuencia seroso. Los derrames sanguinolentos están constituidos por sangre roja o por sangre oscura y transformada cuando ésta ha permanecido cierto tiempo dentro del conducto. El derrame de sangre roja proviene con más frecuencia de papilomas próximos al pezón, mientras que el de sangre transformada procede de lesiones más periféricas. Es importante al efectuar el examen de la paciente identificar el poro galactóforo por donde sale el derrame y determinar el sector del tejido glandular del cual proviene, mediante la expresión mamaria sistemáticamente en forma radiada.

Esto permite dirigir la biopsia-resección del conducto o de los conductos afectados o de todo el sector de tejido glandular correspondiente. El otro síntoma, mucho menos frecuente, es el *tumor*. Los papilomas muy pequeños por lo general no son palpables y dan un derrame que motiva de por sí la consulta. Sólo los papilomas voluminosos llegan a ser reconocibles por la palpación. En algunos casos, por una obstrucción del conducto galactóforo (acodamiento, galactoforitis previa), la sangre no sale al exterior y como consecuencia se acumula distendiendo el conducto y dando como único síntoma el tumor mamario. En los papilomas intraquisticos desarro-

llados en un quiste preexistente las características clínicas son las de este último.

Radiológicamente los pequeños papilomas no son observables; en la mamografía sólo se los ve como quistes cuando son más voluminosos. La galactografía muestra una imagen de detención de la sustancia opaca a la altura de la ubicación del papiloma. Estos métodos carecen de valor práctico, ya que no excluyen la biopsia del conducto para tener certeza del diagnóstico correcto. El estudio citológico del derrame muestra elementos diversos: se observan abundantes eritrocitos bien conservados o en lisis, macrófagos con hemosiderina o gránulos sueltos de este mismo pigmento, leucocitos, células epiteliales canaliculares aisladas o en colgajos con alteraciones nucleocitoplasmáticas de grado variable.

Patología. La macroscopia nos muestra un tumor habitualmente pequeño, de color rosado grisáceo, blando y muy friable, que ocupa y dilata la luz de los conductos, en cuya pared se implanta mediante un delgado pedículo. Los papilomas intraductales son únicos o múltiples; los primeros están situados casi siempre en la proximidad de la areola, mientras que los múltiples por lo general se localizan más lejos. La presencia de estos últimos es denominada a veces papilotomosis intraductal. Nosotros preferimos no usar este nombre, ya que se presta a confusión con la hiperplasia papilar del epitelio de los conductos, que es una de las formas de proliferación epitelial de las displasias sin constituir un verdadero tumor. Por este motivo utilizamos la denominación de papilomas intraductales múltiples. El tamaño de los papilomas intraductales es variable y oscila desde el de una formación riciforme, de pocos milímetros, hasta el de una masa papilomatosa de varios centímetros. Algunos tumores voluminosos se ramifican siguiendo la dicotomización de los conductos que ocupan. Con caracteres macroscópicos y microscópicos similares al intraductal pueden hallarse papilomas en la cavidad de un quiste. En este caso su contenido es francamente hemorrágico o a veces serohemático.

Histológicamente los papilomas son proliferaciones adenomatosas del epitelio canalicular dispuestas en forma papilar o dendrítica, con un estroma escaso y muy vascularizado que se distribuye en delgadas ramificaciones digitiformes. Esta proliferación está constituida por células epiteliales cúbicas de citoplasma basófilo, ordenadas en una o dos capas, a veces con zonas de metaplasia hidrosadenoides (sudorípara), en las que el citoplasma se hace acidófilo; el estroma en ocasiones presenta zonas de hialinización y pequeños focos de calcificación.

Los papilomas intraductales pueden sufrir una transformación maligna y en este caso el diagnóstico diferencial con el carcinoma papilar intraductal es sumamente difícil, hasta tal punto que algunos autores consideran que el papiloma benigno y el carcino-

matoso son extremos de un espectro de lesiones que van de la benignidad a la malignidad, con grados intermedios. Por tal motivo el estudio histológico de una proliferación papilar intraductal debe ser minucioso y se ha de poner especial atención al pedículo, único o múltiple, y a su relación con la pared donde se implanta. El estudio por congelación es riesgoso y pensamos que en estos casos es preferible recurrir directamente a la biopsia diferida.

Diagnóstico. El diagnóstico clínico surge fundamentalmente de los síntomas de derrame por el pezón o de tumor, complementados por la radiología y la citología del derrame. El diagnóstico diferencial se plantea con las demás lesiones que provocan como síntoma un derrame por el pezón, especialmente la galactoforitis o un carcinoma canalicular. En última instancia, el único diagnóstico de certeza lo da el examen biópsico. La forma de biopsia indicada es la biopsia-extirpación del conducto o de los conductos galactóforos comprometidos y el estudio histológico diferido, debiendo efectuarse el estudio seriado del conducto previamente fijado. En caso de que el examen histológico revele un papiloma benigno, la biopsia habrá resultado también terapéutica; cuando se observan papilomas múltiples o un papiloma con signos de activa proliferación epitelial o hay sospecha histológica de malignidad, se efectuará la resección de todos los conductos galactóforos. En estas circunstancias es también imprescindible el estudio histológico minucioso del tejido glandular resecado.

Adenoma del pezón (papiloma del pezón, papilomatosis ductal subareolar, papilomatosis florida)

Es una entidad de observación poco frecuente, que consiste en una proliferación papilomatosa ubicada en los conductos galactóforos a nivel del pezón; es más común en mujeres jóvenes. Clínicamente se presenta como un nódulo subareolar, que deforma el pezón y que, como hemos dicho, en algunos casos puede exteriorizarse a través del conducto galactóforo, formando un mamelón de superficie erosiva. En ocasiones se acompaña de un derrame seroso sanguinolento por el pezón.

Patología. A diferencia del papiloma intraductal, no tiene un pedículo de implantación, sino que se adhiere en múltiples puntos a la pared del conducto y forma un nódulo bien circunscripto pero no encapsulado, de consistencia blanda y friable; a veces puede dilatar el poro galactóforo y exteriorizarse. Histológicamente corresponde a una proliferación epitelial papilomatosa muy celular que ocasionalmente forma estructuras tubulares, las cuales a veces tienen un aspecto seudoinfiltrativo, confundible con el de un carcinoma.

Dingnóstico diferencial. Debe hacerse con la enfermedad de Paget y con el carcinoma. Esta lesión es benigna, aunque han sido descritos algunos raros casos de transformación maligna. El tratamiento consiste en la exérésis quirúrgica con un margen de tejido sano; si es muy voluminoso, se efectuará extirpación del pezón con posterior reconstrucción plástica.

Adenoma tubular

Es un tumor benigno poco frecuente formado por la proliferación adenomatosa de estructuras tubulares rodeadas por escaso estroma conectivo, a diferencia del fibroadenoma. Es más común en niñas y adolescentes. Sus caracteres macroscópicos y clínicos son similares a los del fibroadenoma, así como su tratamiento.

Tumores mesenquimáticos benignos

En la mama se observan raramente fibromas y lipomas, que se presentan como nódulos bien delimitados, con caracteres semiológicos de benignidad. Su tratamiento consiste en la exérésis local. De observación excepcional son el neurinoma y el mioblastoma de células granulosas de Abrikosoff; con respecto a este último cabe destacar que por su aspecto macroscópico puede ser confundido con el de un carcinoma.

Hamartoma (adenolipoma)

No es un verdadero blastoma sino un raro proceso malformativo seudotumoral.

Se presenta como una formación bien delimitada, con un característico aspecto mamográfico. Está constituido histológicamente por túbulos y lobulillos con una cantidad variable de tejido conectivo y adiposo. A diferencia de la displasia es un proceso bien delimitado. Su tratamiento consiste en la extirpación.

Tumor phyllodes (cistosarcoma phyllodes, fibromixoma intracanalicular)

Este tumor, descrito por primera vez en 1838 por J. Müller con nombre de "cystosarcoma phyllodes" es una variedad del fibroadenoma seudointracanalicular, pero debe ser tratado por separado por sus caracteres histológicos y biológicos.

Clinica. Por regla general se trata de tumores de crecimiento lento, que en un momento dado aumentan bruscamente de tamaño (fig. 35-22).

En los primeros estadios no presentan signos diferenciales con los fibroadenomas. Se observan todas las gradaciones intermedias, desde los muy pequeños hasta los que alcanzan gran tamaño. El cuadro clínico depende en gran parte del tiempo de evolución.

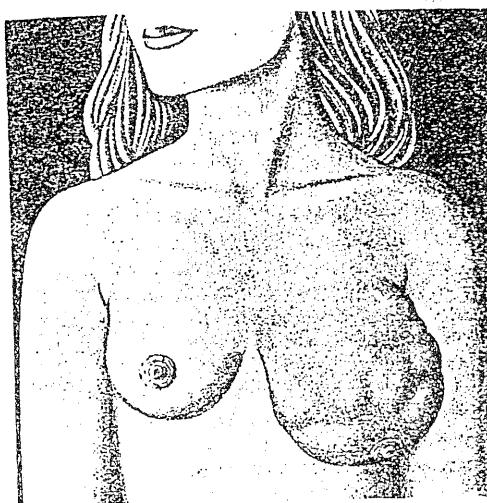


Fig. 35-22. Tumor phyllodes.

La inspección revela que la piel de la mama no sufre modificaciones cuando el tumor es pequeño, mientras que en los de mayores dimensiones muestra alteraciones inespecíficas, como aumento de la red venosa, edema y modificaciones en el color y textura por simple acción mecánica. En algunos casos de tumores muy voluminosos puede producirse la necrosis de la piel que lo cubre.

A la palpación se lo percibe, pequeño, como un fibroadenoma; cuando son de gran tamaño, se reconoce con nitidez su lobulación, así como también la alternancia de zonas fluctuantes con otras de consistencia dura.

En la mayoría de los casos es móvil y no hay retracción de la piel del pezón, excepto cuando se ha infectado tras su ulceración. En esta circunstancia se hacen presentes el dolor y las adenopatías regionales.

Patología. Al examen macroscópico se comprueba que se trata de un tumor bien delimitado, de superficie polilobulada, firme y elástica, a veces con zonas renitentes. Casi siempre llega a ser voluminoso y se han observado casos de hasta 20-25 cm de diámetro y varios kilogramos de peso; raramente se los reconoce cuando sólo tienen 1 ó 2 cm de diámetro. La superficie al corte, de color rosado grisáceo, presenta típicas hendiduras que le dan el aspecto "foliado", zonas mixoides y a veces cavidades quísticas. Esta alternancia de zonas carnosas con cavidades y hendiduras es lo que llevó a la denominación original. Por lo común está encapsulado, aunque pueden verse zonas de infiltración del tejido glandular circundante.

Histológicamente tiene la estructura de un fibroadenoma con una exagerada proyección mamelonada seudointracanalicular.

El sector mesenquimatoso es de aspecto variable; generalmente corresponde a un tejido conectivo laxo de tipo fibromixoide. En algunos casos presenta zonas de intensa hipercelularidad con atipias celulares y numerosas figuras de mitosis que lo hacen clasificable dentro del tipo "sarcomatoso".

También pueden hallarse áreas de tipo lipoblástico, condroblástico u osteoblastico. Entre estas dos formas histológicas polares, benigna y maligna, se observan variantes intermedias. Si bien desde el punto de vista histológico debe hacerse la separación entre los tumores phyllodes benignos y malignos, no siempre esta clasificación tiene una exacta correlación con la evolución clínica, ya que a veces tumores con aspecto de benignidad dan recidivas y a la inversa. Los principales caracteres histológicos que se deben tener en cuenta para clasificar un tumor phyllodes son: celularidad, grado de atipia y pleomorfismo celulares, desorden en la proliferación, actividad mitótica y el estudio detallado de los bordes, observando si el crecimiento es expansivo o si hay zonas de infiltración del tejido glandular adyacente.

El componente epitelial acompaña pasivamente al crecimiento del sector mesenquimatoso en forma de túbulos, con un epitelio cúbico basófilo, el cual también reviste las proyecciones mamelonadas que delimitan las hendiduras; en algunos casos puede haber una hiperplasia del mismo que se multiplica o forma estructuras papilares.

Diagnóstico. Se basa en los caracteres clínicos descriptos. La mamografía no muestra imágenes características, sino solamente un tumor bien delimitado, a veces con áreas de distinta densidad y cavidades quísticas, pero sin caracteres específicos. Como en todos los tumores de la mama, el diagnóstico de certeza sólo lo da el examen anatomopatológico, mediante el estudio por inclusión de gran número de fragmentos tomados de distintas áreas del blastoma. La biopsia por congelación no es satisfactoria para hacer un estudio adecuado en este tipo de tumores.

Evolución. A pesar de ser un tumor considerado benigno, en algunas ocasiones puede sufrir la degeneración sarcomatosa y recidivar luego de su extirpación; por lo tanto es un tumor potencialmente maligno y de evolución incierta, ya que, como hemos dicho, no se puede hacer un pronóstico sobre la base de la histopatología. Cuando el tumor phyllodes se comporta como maligno da recidivas locales y excepcionalmente metástasis alejadas.

Tratamiento. No hay un criterio uniforme para su tratamiento; generalmente la resección amplia del nódulo con un margen de tejido glandular adyacente, es útil como tratamiento inicial. Luego debe hacerse, como hemos dicho, un cuidadoso estudio histológico del material extirpado, seguido del con-

trol clínico estricto de la paciente en previsión de posibles recidivas.

La adenectomía subcutánea puede indicarse en casos recidivados o como tratamiento inicial en tumores muy voluminosos que deforman la mama, con posterior reconstrucción plástica.

La mastectomía simple se reserva para aquellos casos en que se produce una recidiva con francos caracteres de sarcoma y también sería una opción para tumores muy voluminosos en mujeres de mayor edad.

La mastectomía radical no está indicada para el tratamiento de un tumor phyllodes, ya que sus vías de propagación no son las mismas del carcinoma; tampoco tiene indicación el tratamiento radiante.

PESQUISA. PREVENCION SECUNDARIA DEL CANCER DE MAMA

Lamentablemente hasta la actualidad no existen medidas de prevención primaria que hayan brindado resultados positivos para el cáncer de mama, como si se logra con el abandono del hábito de fumar para el carcinoma de pulmón. Se han propuesto modificaciones del estilo de vida (aumento de la lactancia, cambios del hábito alimentario, estímulo de la actividad física) y se están probando diversas sustancias, vitaminas, retinoides, tamoxifeno. Últimamente se ha iniciado la quimoprevencción con raloxifeno en mujeres sanas.

La herramienta más efectiva para reducir la mortalidad por cáncer de mama es la prevención secundaria. Diversos estudios prospectivos randomizados de screening hallaron entre 15 y 50 % de reducción de mortalidad, dependiendo de la edad de la población estudiada y de la metodología usada. Estos resultados de estudios clínicos se han traducido en beneficios en la práctica diaria. En USA aunque entre 1930 y 1989 no hubo variación en la mortalidad por carcinoma mamario, entre 1989 y 1993, se observó una reducción de mortalidad del 6,8 % (2 % de reducción anual); y en el reino unido desde 1990, se produjo un 9 % de reducción de mortalidad en mujeres menores de 65 años. Más de la mitad de la reducción de mortalidad en ambos países es por efecto del screening.

Lo expuesto resalta la importancia de este tema.

HERRAMIENTAS PARA UN SCREENING DEL CANCER DE MAMA

Mamografía

Este método es el que mayores beneficios ha brindado en términos de reducción de mortalidad por cáncer de mama. Desde inicios de la década del 60, se han llevado a cabo, en distintos países, ocho estudios clínicos prospectivos randomizados que utilizaron mamografía con examen físico y autoexamen de mamas (en dos de ellos) o únicamente mamografía.

Paralelamente se realizaron numerosos programas de screening y estudios de casos-control.

La conclusión general a la que se ha llegado en todo el mundo, a través de diversos metaanálisis, es que existe una amplia evidencia de que la mamografía logra reducir la mortalidad por cáncer de mama, en la población invitada a participar de un programa de detección, en una proporción de entre el 15 % y el 40 %. Por lo tanto esta técnica debería ser recomendada para su utilización en la población asintomática.

A pesar de ello, debido a que los diversos protocolos utilizaron métodos diferentes (mamografía con o sin examen físico, una o dos incidencias mamográficas), periodicidades distintas (desde 12 a 33 meses) y poblaciones de edades diversas (desde 40 a 74 años) subsisten controversias que han ido resolviéndose posteriormente.

Examen físico

El valor del examen físico está relacionado con la experiencia del operador, independientemente de si es profesional o no. Aunque muchas series reportan que el promedio de tamaño tumoral encontrado clínicamente es de alrededor de 2 cm, un examen físico cuidadoso puede detectar tumores de hasta 0,5 cm. Para ello el examen físico debe ser cuidadoso, con la paciente acostada y sentada, de 5 a 10 minutos de duración, abarcar todo el tejido mamario e incluir inspección y palpación. Esta última se debe realizar con el pulpejo de los tres dedos medios y movimientos rotatorios. De esta manera se ha observado reducción del estadio al diagnóstico.

Hasta el momento no se han realizado estudios clínicos prospectivos randomizados que evalúen la utilidad del examen físico como único método para reducir la mortalidad por cáncer de mama asociado a la mamografía; la evidencia es insuficiente para recomendar el examen clínico como adyuvante de la mamografía, para reducir la mortalidad por cáncer de mama. No obstante, es sumamente importante para poblaciones que no pueden acceder a la mamografía, y para las mujeres de edades que no son sometidas a mamografía. La American Cancer Society recomienda el examen físico cada tres años a las mujeres de 20 a 39 años y anualmente a las mayores de esa edad.

Autoexamen de mamas

Es la metodología más controvertida y en diversas revisiones publicadas llegan a conclusiones contradictorias.

Eficacia

Algunos autores hallaron beneficio y recomiendan alentar a las mujeres a practicar el autoexamen físico regularmente. En cambio, otros llegan a la

conclusión contraria, pero aclaran que "el problema del autoexamen físico no es evidencia de falta de efecto, sino de falta de evidencia de su efecto".

En términos de estadio y tamaño tumoral, algunos estudios hallaron tamaños más pequeños y estadios más tempranos al diagnóstico, entre las mujeres usuarias del autoexamen físico en relación a aquellas que no lo usaban; mientras que otros no lograron repetir los mismos resultados.

En EE.UU., la American Cancer Society lo incluye en sus recomendaciones, junto con el examen físico y la mamografía, de la siguiente manera: "El autoexamen físico no debe ser abandonado aunque haya disponibilidad de mamografía, porque algunos cánceres no son detectados por la mamografía". Es decir, que podría ser útil para la detección del cáncer que aparezca en el intervalo entre una ronda de detección y la siguiente. También el National Cancer Institute (NCI) continúa recomendándolo, especialmente para las mujeres de mayor edad. La Organización Panamericana de la Salud, lo recomienda para América Latina y el Caribe.

CONTROVERSIAS EN DETECCION TEMPRANA

Población a rastrear

El cáncer de mama aumenta su incidencia y mortalidad progresivamente al aumentar la edad. Por ello, en mujeres jóvenes menores de 40 años, no se justifica un rastreo poblacional masivo. Paralelamente, en mujeres mayores de 70 años, la mortalidad por otras patologías es mucho mayor y sólo se justificaría el screening del cáncer de mama, ya sea con examen físico o con mamografía, ante personas con razonables expectativas de vida.

En las mujeres de 50 a 69 años, no caben dudas acerca de los beneficios de la detección.

La gran discusión se ha producido en relación a las mujeres de 40 a 49 años. En este grupo, la reducción de mortalidad obtenida en los estudios clínicos prospectivos randomizados fue de sólo el 15 % y se logró solamente tras 10 a 12 años de seguimiento. Por otro lado, la incidencia en este grupo etáreo es menor que en las mayores, por lo que se deben realizar más estudios por cada carcinoma diagnosticado y por la densidad de las mamas, hay más falsos positivos y falsos negativos (sensibilidad del 65 al 70 %, valor predictivo del 4 al 20 %), lo cual genera mayores costos y una peor relación costo-beneficio.

En cuanto a las mujeres con alto riesgo familiar, no hay evidencia firme pero se podría iniciar la detección a edades más tempranas.

Incidencias mamográficas

Se ha demostrado que la detección con incidencia única mediolateral no reduce los costos signifi-

cativamente y produce una alta proporción de falsos negativos, especialmente en mujeres con mamas densas y menores de 50 años, por lo que no se justificaria su utilización.

Periodicidad del rastreo

Hay consenso en recomendar la mamografía en mujeres de 50 a 69 años, cada 12 a 30 meses. Esta periodicidad puede ser establecida en base a los recursos disponibles, en relación al riesgo epidemiológico de cada mujer, o según la imagen radiológica de la mamografía inicial. Si se decide realizar screening en las mujeres de 40 a 49 años, debe ser llevado a cabo anualmente para obtener resultados.

EFFECTOS ADVERSOS DEL RASTREO

Estudios complementarios innecesarios

Toda búsqueda de una patología en población asintomática, traerá aparejada la obtención de resultados dudosos o falsos positivos, que requieren de mayor estudio (en este caso punciones, ecografías, focalizaciones y magnificaciones, etc.). Es imperativo minimizar dichos resultados porque los mismos constituyen un perjuicio para la población, a la que nosotros motivamos e invitamos a participar.

Para ello, es imprescindible que se garantice la buena calidad de las técnicas utilizadas y los profesionales participantes. En general se acepta una tasa de recitación menor al 10 %.

Biopsias innecesarias

Así como los estudios complementarios de diagnóstico también resulta sumamente necesario reducir el número de biopsias negativas. Se sugiere una relación no mayor de 3/1 entre biopsias totales y biopsias positivas.

Morbilidad psicológica de las mamografías falsas positivas

Se han reportado situaciones de ansiedad y angustia en mujeres con un resultado positivo, que finalmente resultó falso.

Falso reaseguro

Un screening negativo puede ocasionar que la mujer no consulte ante la aparición de algún síntoma, en el intervalo con la fecha de screening siguiente.

Riesgo carcinogénico de las radiaciones

La probabilidad de desarrollar un cáncer de mama por efecto de las mamografías repetidas, en mujeres

mayores de 35 años, es absolutamente despreciable en relación a los efectos beneficiosos que produce, por lo cual no debe ser tenido en cuenta.

Sobrediagnóstico

Debido al despistaje, se diagnosticarán lesiones (carcinomas ductales *in situ* o lobulillares *in situ*) que quizás en buena medida no progresarían nunca a carcinoma invasor, ocasionando a la mujer tratamientos sumamente agresivos.

DISPLASIAS MAMARIAS. MASTALGIA CICLICA. A.N.D.I.

Constituyen las afecciones más frecuentes de la mama durante la etapa de madurez sexual. Muchas han sido las denominaciones utilizadas: mastopatías disfuncionales, mastopatías hormonales, mastitis quística crónica, mastosis, mastopatías cíclicas, mastopatía escleroquística, etc.

Definición

Las displasias mamarias no son procesos inflamatorios ni tumorales, sino alteraciones clinicohistopatológicas de la glándula mamaria provocadas por un desequilibrio en la relación estrógeno-progesterona. Esta alteración hormonal no está suficientemente demostrada y no se descarta la posibilidad de alteración de los receptores mamarios.

Clasificación y frecuencia

La displasia mamaria se divide en tres etapas. No se trata de enfermedades distintas, sino de una secuencia que puede cumplirse o no, constituyendo estadios evolutivos de un mismo proceso.

La clasificación las define como mastodinia, adenosis y enfermedad fibroquística, también denominada displasia fibrosa, displasia fibroepitelial y displasia fibroquística, respectivamente.

Si se relaciona su frecuencia con la patología mamaria en conjunto, o con el cáncer de mama, la displasia mamaria representa la afección más comúnmente observada en la mama de la mujer en madurez sexual.

Las características de las displasias mamarias son las siguientes:

- a) Son privativas de la mujer en etapa de madurez sexual.
- b) Existe mejoría durante el embarazo.
- c) Presentan modificaciones clínicas durante el ciclo menstrual.
- d) La insuficiencia hepática provoca una deficien-

te inactivación de los estrógenos, produciendo un hiperestrogenismo.

- e) Es posible que trastornos tiroideos y suprarrenales participen en su etiopatogenia.
- f) La hipoproteinemia ha sido vinculada a desequilibrios hormonales.
- g) La participación de la prolactina en el desarrollo mamario ha sido demostrada. Para algunos autores, el hiperestrogenismo estimularía la secreción de prolactina, bloqueando el P.I.F. (factor inhibidor de prolactina) y de esa forma alterando la mama.
- h) Los factores emocionales o psíquicos, actuando a nivel del eje hipotálamo-hipofisario, desempeñarían algún papel.

En resumen, los factores hormonales, neuroendocrinos, nutricionales y psicológicos, actuando como único factor o asociados entre sí sobre un terreno predisposto, desencadenarían las displasias mamarias.

Clinica *Displasia fibrosa*

Designada también como mastodinia, mazoplasia, mastopatía fibrosa, se presenta entre los 20 y 30 años de edad.

Es difícil establecer su frecuencia dado que muchas pacientes no concurren al examen en esta etapa, por considerar al dolor mamario integrante de las molestias mamarias premenstruales.

El síntoma dominante es el dolor mamario uni o bilateral. Es un síntoma subjetivo muy variable que presenta mayor intensidad en el premenstrual. La localización más común es sobre el cuadrante superoexterno, aunque puede propagarse a la axila y región cervical. La inspección es negativa y la palpación revela aumento de la consistencia, más evidente en los días premenstruales. El diagnóstico se formula mediante una correcta anamnesis y examen mamario, por lo que el empleo de los métodos complementarios no es habitual.

El diagnóstico diferencial se realiza con afecciones que producen dolor mamario o extramamario. Deben mencionarse la tensión premenstral, las neuralgias intercostales, condritis y osteocondritis.

La histología muestra un tejido glandular con sclerosis difusa que engloba acumulaciones adiposas.

Displasia fibroepitelial (Adenosis. Enfermedad de Schimmelbusch)

Se presenta entre los 25 y 45 años. Constituye un motivo de consulta frecuente a causa de su sintomatología más evidente. En su evolución es una etapa posterior a la mastodinia y el dolor tiene las mismas características, aunque generalmente menos intenso.

El examen semiológico de la displasia fibroepitelial puede mostrar:

- Numerosos nodulillos de distinto tamaño, apenas perceptibles clínicamente, que confieren a la glándula aspecto de bolsa de arvejas, distribuidos con preferencia en ambos cuadrantes superoexternos. Esta forma es la más frecuente, aunque en ocasiones puede constatarse un nódulo de mayor tamaño.
- El nódulo dominante (Stout) muéstrase de forma irregular, borde y superficie indefinidos y no tiene movilidad dentro de la glándula sino con el tejido fibroglandular. Por estas características puede ser necesaria la biopsia para establecer el diagnóstico diferencial con un carcinoma.

En las displasias mamarias se comprueba a veces derrame por el pezón, seroso, lactescente o sanguinolento.

El diagnóstico se lleva a cabo por la clínica, aunque la mamografía, xeromamografía, diafanoscopia, ecografía, pueden utilizarse para un estudio preciso. En las adenosis mamarias es útil el estudio hormonal del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal con los parámetros habituales de evaluación del ciclo ovárico.

El diagnóstico diferencial se establece con el carcinoma de mama, fibroadenoma, quiste, ectasia de conductos y necrosis grasa.

El estudio histopatológico de la adenosis puede presentar aspectos distintos, tales como: hiperplasia lobillilar de células mioepiteliales y adenosis esclerosante.

Displasia fibroquística (*Mustitis quística crónica. Enfermedad de Reclus*)

Constituye la última etapa de las displasias mamarias y la edad de aparición más frecuente es hacia la perimenopausia.

Los síntomas más comunes son el dolor y la presencia de un tumor en una o en ambas mamas.

En la enfermedad fibroquística el dolor es de menor intensidad, aunque se acentúa en quistes a tensión o cuando existen signos inflamatorios agregados.

Se distinguen dos formas clínicas de enfermedad fibroquística:

- Quiste único* (macroquístico): son sus características clínicas el crecimiento rápido, el aumento del tamaño premenstrual y la disminución en el período posmenstrual.

El tamaño del quiste presenta variaciones importantes, desde aquellos apenas perceptibles hasta formaciones de grandes dimensiones, que pueden ocupar gran parte de la mama. Su forma es redondeada, con bordes y límites netamente definidos, excepto si se ubica en el plano posterior de la mama o en mujeres con mamas voluminosas. Su consistencia es variable y se presentan fluctuantes si el líquido no está a tensión. Tienen menor movilidad que los fibroadenomas.

- Quistes múltiples* (micropoliquístico): aparecen en una o en ambas mamas y el examen semiológico permite apreciar quistes de distintos tamaños, localizados preferentemente en

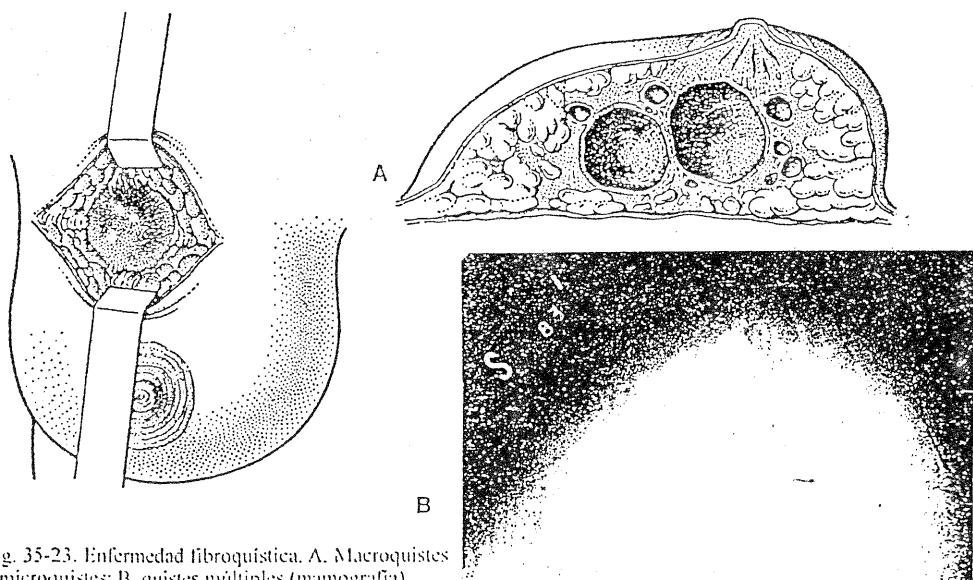


Fig. 35-23. Enfermedad fibroquística. A. Macroquistes y microquistes; B. quistes múltiples (mamografía).

ambos cuadrantes superoexternos. Puede coexistir derrame por el pezón al igual que en las adenosis. (fig. 35-23)

El diagnóstico se presume por la clínica, que se completa con la utilización de métodos de diagnóstico por imagen como la mamografía y la ecografía.

El examen histopatológico de la lesión debe efectuarse ante la menor sospecha diagnóstica.

El diagnóstico diferencial se realiza en quiste único con: fibroadenoma, carcinoma, necrosis grasa y nódulo dominante de adenosis.

Histopatológicamente, en este cuadro clínico se combinan las características de las formas anteriores y la formación de quistes por dilatación de los conductos. Los quistes se presentan revestidos por epitelio canalicular aplanado, acompañado por metaplasia hidroadenoides.

NUEVOS CONCEPTOS EN LESIONES BENIGNAS MAMARIAS. MASTALGIA CICLICA. A.N.D.I.

Dentro de las enfermedades benignas de la mama, las *displasias mamarias* constituyen los motivos de consulta más frecuentes de mujeres durante la madurez sexual. La denominación de *displasia mamaria* sugiere imperfecta formación de la arquitectura glandular y no presupone sobre su origen ni sobre su patogenia, por lo que es muy cuestionada.

Una definición debe exponer con claridad la naturaleza de la afección y si bien la definición de *displasia mamaria* es utilizada en nuestro medio desde hace muchos años, el avance del conocimiento hace que actualmente haya sido abandonada en muchos países.

El término *fibroadenosis* o enfermedad *fibroquística* resulta confuso, dado que, para constituir una entidad nosológica, debe existir una correlación clínica y patológica bien definida (que no la tiene); y por otra parte, no debe presentarse en mujeres sanas. Es conocido que los cambios histopatológicos mencionados en las *displasias mamarias* son: hiperplasia, atrofia, metaplasia hidrosadenoides, fibrosis, esclerosis, quistes y calcificaciones.

La denominación de *displasia mamaria* para nosotros debiera desecharse, porque tal designación conlleva una probable vinculación con el cáncer de mama.

El abuso de la terminología *displasia mamaria* ha convertido en regla el hecho de que toda mujer en la que clínicamente o a través de imágenes radiográficas o ecográficas, se haya descartado un carcinoma, pasa automáticamente a registrarse en las historias clínicas como padeciendo una *displasia mamaria*.

La respuesta a estos problemas, si bien no es sencilla, radica en poder definir el rango de *normalidad*, porque creemos que el diagnóstico de normalidad es muchas veces subestimado.

Geschickter clasificó a las *displasias mamarias* en: mastodinia, adenosis y enfermedad fibroquistica. Esta clasificación sólo sirvió para fines didácticos, porque no son enfermedades distintas sino etapas de un mismo proceso evolutivo, ya que, de acuerdo a los que comparten esta idea, es posible encontrar simultáneamente en una misma mama todas las alteraciones o modificaciones clínicas y anatopatológicas de las *displasias*.

Uriburu las clasifica en *displasias mamarias cíclicas y selectivas o no cíclicas*.

Denomina *displasias mamarias cíclicas* a la *displasia mamaria clásica* porque es privativa de la mujer cíclica; sufre variaciones cíclicas con el ciclo menstrual, responde a la medicación hormonal. Entre las *displasias mamarias no cíclicas* ubica a: fibroadenoma, hiperplasia lobulillar simple, displasia proliferativa juvenil focalizada, hipertrofia virginal, ectasia ductal, fibrosis, papilomatosis displásica, adenoma o papilomatosis florida del pezón.

Un intento muy atractivo para la clasificación de las enfermedades benignas de la mama fue realizado por Hughes, Mansel y Webster, del Departamento de Cirugía, University of Wales College, Cardiff (ver tabla 35-1).

Las modificaciones o variaciones mencionadas en la clasificación de los autores ingleses, que afectan a gran parte de las mujeres, resulta muy discutible clasificarlas como enfermedad, por lo que son consideradas normales o a lo sumo desórdenes.

TRATAMIENTO HORMONAL

Antes de indicar el tratamiento hormonal, es necesario el conocimiento del ciclo ovárico de la mujer. Debe investigarse la presencia de un ciclo bifásico y la necesidad de un estudio del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, mediante determinaciones hormonales.

Con ciclos normales, es necesaria una correcta indicación para no alterar el mecanismo hipotálamo-hipófiso-gonadal normal.

Dada su etiopatología variada y polémica, existen numerosas posibilidades terapéuticas, sin descartarse ninguna de ellas.

Los resultados de la terapéutica hormonal en las *displasias mamarias* se evalúan clínicamente por la respuesta subjetiva y objetiva. Los datos obtenidos con el interrogatorio sobre las variaciones del dolor y de la tensión mamaria permiten apreciar la remisión subjetiva.

El examen médico certifica la mejoría objetiva de la mama displásica, en especial la nodularidad y consistencia luego del tratamiento médico.

Ante la persistencia del cuadro clínico o la presencia de una patología sospechosa de carcinoma, se hace necesario indicar la biopsia del área dudosa. La

Tabla 35.1. Nueva clasificación de las alteraciones benignas de la mama

Grupo	Proceso normal	Aberración	Enfermedad
1. Alteraciones debidas al desarrollo, cambio cíclico e involución de la mama ANDI*			
Desarrollo	Desarrollo lobular Desarrollo estromal	Fibroadenoma Hipertrofia juvenil	Fibroadenoma gigante
Cambios cíclicos	Actividad hormonal Mastalgia cíclica leve	Mastalgia: - Moderada - Intensa Nodularidad - Localizada - Generalizada	
Involución	Involución ductal	Macroquistes Microquistes Adenosis esclerosante	
2. Ectasia ductal	Involución ductal	Ectasia ductal Retracción del pezón	Mastitis periductal
3. Hiperplasia epitelial	Actividad epitelial perimenopáusica	Hiperplasia sin atipia	Hiperplasia atípica - Ductal - Lobular

* ANDI : Aberrations of Normal Development and Involution
L.E. Hughes, R.E. Mansel, D.J.T. Webster. Departament of Sugery, University of Wales College of Medicine. Cardiff Br. J.

finalidad de esta decisión quirúrgica es diagnóstica y no lleva a la solución definitiva del cuadro displásico.

La hormonoterapia incluye el empleo de: *gestágenos, danazol, bromocriptina, antiestrógenos y terapéutica no endocrina*.

GESTAGENOS

Para el tratamiento de las displasias mamarias, se han utilizado tanto los gestágenos naturales como los sintéticos.

La *progesterona*, hormona natural, por su efecto rápido, poco sostenido y sólo activa por vía parenteral, no es de utilización habitual. De los derivados de la 17-hidroxiprogesterona se emplea el *caproato de 17-hidroxiprogesterona*. Son de indicación en la clínica diaria los preparados hormonales de depósito con una acción sostenida y duradera de alrededor de 10 días.

El *caproato de 17-hidroxiprogesterona* se indica en una inyección intramuscular de 250 mg hacia el

día 16º del ciclo. Tiene la ventaja de su aplicación única, aunque no es infrecuente observar alteraciones del ciclo menstrual por la variabilidad del lapso de metabolización.

El *caproato de gestonorona* en dosis única de 200 mg, en la segunda mitad del ciclo, ha sido utilizado con iguales resultados.

El *acetato de medroxiprogesterona* se presenta en comprimidos de 10 mg y se administra dos veces por día, durante 10 días, desde el día 15º al 25º del ciclo.

Los *noresteroideos* son compuestos químicos sintéticos con acción semejante a la de la progesterona y constituyen el grupo más ampliamente difundido por su utilización en las displasias mamarias. Su actividad por vía bucal permite su fácil manejo y la toma diaria posibilita obtener efectos regulares y constantes.

El *acetato de noretisterona* se indica en la segunda mitad del ciclo (día 16º a 26º).

Se administran 10 mg diarios, durante 10 días; los comprimidos se presentan de 5 mg cada uno. El

tratamiento se repite durante tres meses y al finalizar se evalúa la mejoría subjetiva y objetiva.

El empleo de la *progesterona local* constituye otra indicación de terapéutica hormonal en las displasias mamarias. La capacidad de la piel para absorber la progesterona hace útil su aplicación en forma tópica. Se indica una preparación con 50 mg de progesterona y 50 mg de diadermina, en pomada, que se absorbe por vía percutánea y puede utilizarse como único tratamiento o en combinaciones con otros.

La efectividad de esta forma de progesterona es cuestionada y no se han comprobado variaciones significativas con la utilización de un placebo.

DANAZOL

El efecto beneficioso del *danazol* fue sugerido al observar mejoría del dolor y la tensión mamaria en pacientes en tratamiento por endometriosis.

La dosis de 100-200 mg/día durante tres meses elimina las molestias mamarias en un alto porcentaje de mujeres con displasias mamarias. La dosis se regula según la intensidad de los síntomas. Los efectos secundarios del tipo del acné, seborrea, aumento de peso, sofocos, son inconvenientes en determinadas pacientes. La recurrencia de los síntomas al suspender la medicación no es tan grave como en el período previo al tratamiento.

BROMOCRIPTINA

La *bromocriptina* es un agente dopamínérigo que inhibe la secreción de prolactina, reduciendo sus niveles plasmáticos. Fue inicialmente utilizada para tratar la mastalgia cíclica asociada a hiperprolactinemia, aunque en la actualidad este dato no es tenido en cuenta para su prescripción.

La *bromocriptina* actúa por otros mecanismos además de reducir la prolactinemia elevada, ya que corrige el hipoprogesteronismo consecutivo al aumento de prolactina. Por otra parte, como la hiperprolactinemia estimula los receptores hormonales para estradiol en la mama, la bromocriptina, al reducirla, actúa indirectamente como antiestrógeno.

La dosis habitual es de 1 ó 2 comprimidos diarios (2,5-5 mg) durante 3 meses, comenzando con dosis inferiores para probar la tolerancia y disminuir los efectos colaterales secundarios (hipotensión, náuseas, mareos).

ANTIESTROGENOS

Son de utilidad para el tratamiento de las lesiones benignas de la mama.

Tamoxifeno

Es éste un antagonista de la acción estrogénica y por definición un antiestrógeno.

Los esquemas terapéuticos para el tratamiento de las displasias mamarias son varios. Se indica el *tamoxifeno* en dosis de 10-20 mg/día, durante 10 días, a partir del día 15º del ciclo. El esquema puede repetirse durante 2 ó 3 ciclos, según la intensidad de los signos y síntomas.

Otros autores han utilizado *tamoxifeno* desde el 5º al 25º día del ciclo, en dosis de 10 mg/día.

Los efectos secundarios atribuidos al fármaco son: sofocos con enrojecimiento facial, náuseas y vómitos, que se presentan aproximadamente en el 5% de las pacientes, que excepcionalmente requieren la reducción o suspensión del tratamiento.

Con estos esquemas terapéuticos breves no se han descrito efectos tóxicos graves del tipo de la leucopenia o trombocitopenia, observados en el tratamiento del cáncer de mama con tamoxifeno en forma continuada.

El *tamoxifeno* produce un incremento en la concentración de progesterona, tanto en las pacientes con ciclos conservados como en las posmenopáusicas.

El aumento de progesterona en mujeres eumenorráreas y posmenopáusicas —excepto las pacientes ooforectomizadas— sugiere que la acción del *tamoxifeno* interfiere la esteroideogénesis en el ovario; sin embargo, no se conoce su mecanismo de acción.

El efecto terapéutico podría deberse a un incremento de los niveles de progesterona, sumado a la capacidad antiestrogénica de la droga.

Se ha propuesto el concepto de hormonodependencia de las displasias mamarias basado en el elevado número de receptores para estrógenos observados en estas lesiones.

Estos argumentos justifican el empleo de sustancias antiestrogénicas cuyo mecanismo de acción se basa en la competición con el receptor citoplasmático de estradiol.

TRATAMIENTO NO ENDOCRINO

A las terapéuticas descritas, cuya finalidad es establecer una supuesta alteración hormonal, se agrega el tratamiento sintomático.

La administración de analgésicos o antinflamatorios está en relación con la intensidad de los síntomas.

Las alteraciones psicosomáticas actuando como predisponentes o desencadenantes del cuadro, pueden hacer necesaria la medicación psicotrópica. Debe recordarse que la sulpirida, por su acción sobre el PIF (factor inhibidor de prolactina), puede provocar mastalgia y galactorrea.

La vitamina A fue introducida en la terapéutica de las displasias mamarias por Argonz. No ha sido posible demostrar la presencia de hipovitaminosis A y la probable acción se debería a su actividad regeneradora de los tejidos. La vitamina A se indica en dosis de 100.000 u diarias por vía bucal, durante

la fase progestacional, o bien 20 días por mes con descanso intercalado de 10 días.

Se ha empleado vitamina E (100-200 mg/día) sobre todo en pacientes premenopáusicas o menopáusicas, por su probable acción sobre la esclerosis del colágeno, con resultados inciertos.

La administración de diuréticos es útil, dada la retención hídrica que se produce en esta patología hacia la segunda mitad del ciclo.

Ha sido preconizado un aceite de vellorita denominado *evening primrose oil*, producto vegetal atóxico, que es utilizado a la dosis de 1 gr., 3 veces por día, durante meses, sin efectos indeseables.

CIRUGÍA

El tratamiento quirúrgico puede surgir como consecuencia de una decisión o criterio diagnóstico y/o terapéutico.

Criterio diagnóstico: frente a un cuadro clínico-radiológico dudoso se impone la biopsia quirúrgica o radioquirúrgica.

Criterio terapéutico: el empleo de la cirugía en las displasias mamarias es de aplicación limitada.

Ante el fracaso de los tratamientos médicos en lesiones dominantes de displasia mamaria o la presencia de un área residual significativa, debe recurrirse a la exérésis quirúrgica de la zona, para su estudio histológico.

Las intervenciones quirúrgicas más frecuentes son la *adenectomía parcial* o la *cuadrantectomía*, según la extensión del tejido glandular comprometido. En casos excepcionales de lesiones con intensa actividad epitelial o en recidivas, reiteradas del proceso con biopsias repetidas, surge la indicación de la adenectomía uni o bilateral con reconstrucción de tejidos propios o con colocación de prótesis.

Algunos autores señalan los pobres resultados de la adenectomía subcutánea por persistencia de tejido residual posquirúrgico y plantean la necesidad de indicar mastectomía simple con reconstrucción inmediata.

Punción del quiste: ante la presencia de enfermedad quística con quiste único o múltiple, evidenciables por la clínica, podrá ser necesaria la punción de ellos, con una posibilidad de curación de hasta el 50%.

La punción del quiste con aguja fina tiene una finalidad diagnóstica y terapéutica y el líquido aspirado debe enviarse a estudio citológico.

La indicación biópsica de un quiste surge de las siguientes condiciones:

- Cuando la citología es sospechosa o positiva.
- Cuando el líquido es sanguinolento.
- Cuando el quiste de mama no desaparece totalmente después de la punción.
- Si el quiste recidiva antes de los dos meses.
- Si con ecografía se pone de manifiesto proliferación intraquistica.

Se ha señalado que la aspiración de los quistes no sólo alivia la sintomatología, sino que es un procedimiento seguro y económico que debe emplearse en la práctica diaria.

DERRAME POR EL PEZÓN

Es la salida anormal de líquido por el pezón proveniente de los conductos galactóforos.

En un sentido general la definición incluye también a la denominada *galactorrea*, que es la salida de calostro o leche fuera del embarazo y la lactancia, pero ésta constituye un cuadro con caracteres propios y por lo común no corresponde a una patología de la glándula mamaria propiamente dicha, sino que depende de causas *extramamarias*: por esa razón las tratamos por separado (ver amenorrea y galactorrea en el cap. Amenorrea).

El derrame por el pezón no es una enfermedad, sino un síntoma más, que expresa la presencia de una patología mamaria de variada naturaleza.

Las primeras descripciones de derrame por el pezón se remontan a 1883, cuando Reclus señaló este fenómeno en la enfermedad quística de la mama.

Sinonimia

- a) *Mama sangrante.* Este término, difundido en otra época, fue abandonado porque sólo expresa un tipo de derrame.
- b) *Secreción por el pezón.* También ha sido desecharo porque no se trata siempre de una verdadera secreción.
- c) *Flujo por el pezón.*

El derrame por el pezón es un hecho patológico que advierte acerca de la existencia de alguna anormalidad en los conductos o en el sistema secretor de la glándula, anormalidad que reviste diferente importancia, ya que puede corresponder tanto a una alteración funcional como a lesiones orgánicas inflamatorias o tumorales. Por ello debe efectuarse siempre un examen clínico minucioso y todas las investigaciones complementarias que se requieren hasta dilucidar las causas del derrame y establecer el tratamiento correspondiente.

Frecuencia. Según la mayoría de las estadísticas, la frecuencia de los derrames por el pezón oscila entre el 6 y 10% de todas las afecciones mamarias.

Causas. Diversas afecciones de la mama producen derrames por el pezón. La descripción de características anatomo-patológicas de cada una la haremos en el lugar correspondiente; aquí nos referiremos sólo a su vinculación con el derrame.

- a) *Ectasia de conductos.* La secreción suele ser espesa, de coloración blancogrisácea o parda, producto de la acumulación en la luz de los conductos de material secretorio y células descamadas. Con frecuencia el derrame es un signo de aparición precoz.

- b) *Galactoforitis.* Los procesos inflamatorios agudos o crónicos se acompañan en ocasiones de derrames por el pezón. En los primeros puede originarse un derrame purulento; en las galactoforitis crónicas, en cambio, suele ser seroso. Cuando hay una reacción granulomatosa perigalactofórica, con vasos de neoformación, se producen hemorragias dentro de la luz de los conductos; por ello el derrame a veces es hemorrágico, pero si el contenido se mantiene estancado, la sangre se transforma con producción de hemosiderina y el derrame se hace pardo oscuro.
- c) *Displasias mamarias.* En la *displasia fibrosa o mastodinia* este signo no se presenta, pero en la *displasia fibroepitelial* los derrames serosos o serosanguíneos se manifiestan aproximadamente en el 10% de los casos. En la enfermedad fibroquística ocurre con menos frecuencia aún que en la etapa anterior.
- d) *Papiloma intracanalicular.* El derrame de tipo seroso o serosanguíneo es el signo inicial más frecuente de esta afección. Por lo general se presenta por un poro galactóforo y sólo excepcionalmente por varios.
- e) *Cáncer de la mama.* El cáncer de la mama puede occasionar derrame por el pezón como único síntoma, aunque ello ocurre con poca frecuencia (4-5%), ya que solamente es posible en carcinomas intracanaliculares o infiltrantes con un importante componente canalicular. El carcinoma papilar, el comedocarcinoma, el cribiforme o el carcinoma que secundariamente ha invadido el conducto suelen causar el derrame espontáneo con mayor frecuencia. La *enfermedad de Paget de la mama* merece una consideración especial, puesto que como consecuencia de la erosión que sufre el pezón rezuma un líquido seroso o sanguíneo, al cual se agrega, en algunas oportunidades, el que proviene de los conductos galactóforos por el componente ductal de esta enfermedad.
- f) Debemos consignar finalmente que en muy raras ocasiones se observa un derrame sanguíneo en jóvenes en la época del desarrollo mamario, sin que corresponda verdaderamente a un cuadro patológico.

En resumen: el derrame por el pezón puede deberse a distintas lesiones benignas y malignas. Las tres causas más comunes son la *galactoforitis crónica*, el *papiloma intraductal* y el *carcinoma intraductal*. Si bien las dos primeras en conjunto son más frecuentes, todas las investigaciones deben llegar a excluir la presencia de un carcinoma.

Examen clínico. En una paciente con derrame por el pezón el interrogatorio debe ser minucioso. Las preguntas irán dirigidas a conocer si es espontá-

neo o provocado, detalle de gran valor semiológico. La paciente puede manifestar que se hace ostensible al comprimir las mamas. Para algunos autores el derrame sólo adquiere importancia si es espontáneo y no le dan trascendencia al provocado. Esta afirmación, sin embargo, tiene una validez relativa, ya que el derrame sanguíneo adquiere jerarquía clínica en cualquiera de las dos circunstancias.

Debe averiguarse si es *unilateral o bilateral*, si *sale por un poro galactóforo o por varios*, si la cantidad es abundante o escasa y de manera particular acerca de *su aspecto*. Desde este punto de vista los derrames pueden clasificarse en *serosos, sanguíneos, purulentos y formas combinadas*.

Un derrame es *francamente sanguíneo* cuando la lesión que lo produce se halla *muy próxima al pezón*; si el líquido es serosanguíneo o de *color pardo*, el proceso causal casi siempre se encuentra *más alejado*, ya que la sangre en el conducto galactóforo ha sufrido modificaciones y se asocia a otras secreciones mamarias que experimentaron procesos de *citólisis*.

Para el examen de estas pacientes se deben emplear todos los recursos que proporciona la semiología de la mama, sin olvidar que la expresión suave desde la periferia hasta el pezón puede facilitar el conocimiento del sector glandular comprometido.

Métodos complementarios de diagnóstico

La interpretación clínica de un derrame por el pezón no es fácil y la utilización de métodos complementarios resulta imprescindible para llegar a un correcto diagnóstico.

Citología. Se ha visto ya en la parte correspondiente a semiología mamaria la forma de obtención de extendidos de secreciones por el pezón y cuáles son sus componentes celulares normales.

En la obtención de muestras para examen citológico de los derrames es conveniente efectuar con técnica similar *varios extendidos* del material que se consigue por expresión de la glándula, a fin de recoger la mayor cantidad posible de elementos representativos.

A continuación describimos las principales características de los extendidos en cada una de las lesiones que con mayor frecuencia son causa de derrames por el pezón.

a) *Ectasia de los conductos.* Se observa habitualmente un material amorfo, acidófilo con glóbulos lípidicos y células espumosas de citoplasma microvacuulado; pueden encontrarse algunos linfocitos y células epiteliales canaliculares de caracteres normales.

b) *Galactoforitis.* El aspecto de los extendidos es variable; en las formas agudas se observan abundantes leucocitos y piocitos y también puede haber células espumosas y eritrocitos. En las galactoforitis crónicas se observan abundantes eritrocitos, bien

conservados o en lisis, células espumosas, macrófagos cargados de gránulos de pigmento hemosiderínico, leucocitos y células epiteliales canaliculares de caracteres normales o con alteraciones irritativas.

c) *Displasias mamarias*. El aspecto de los extenidos en general es muy parecido al de las ectasias, aunque puede hallarse una mayor cantidad de elementos canaliculares y ocasionalmente se ven algunas células epiteliales acidófilas correspondientes a la metaplasia hidrosadenoide.

d) *Papiloma intraductal*. El papiloma intraductal es el que más riqueza celular proporciona a la secreción, en la cual se observan conglomerados celulares de núcleos francamente hipercromáticos con gruesos gránulos de cromatina, a veces difíciles de diferenciar de las células atípicas de un carcinoma. En los papilomas también pueden observarse, al producir hemorragías dentro de los conductos, eritrocitos bien conservados o en lisis, del mismo modo que en las galactoforitis crónicas y hemosiderina por transformación de la sangre.

e) *Carcinoma*. En el carcinoma, intraductal o infiltrante, el elemento fundamental es la presencia de colgajos de células epiteliales atípicas, en las cuales la relación nucleocitoplasmática se ha alterado; los núcleos son hipercromáticos y voluminosos, con irregularidades en la membrana nuclear. Puede haber abundantes detritos necróticos y eritrocitos. En la *enfermedad de Paget de la mama* las células que con más frecuencia se observan son las atípicas del carcinoma ductal, que forman parte de este proceso; asimismo se ven células grandes de citoplasma claro, con microgranulaciones, o sin ellas, e hipercromasia nuclear, que son las características células de Paget provenientes de la epidermis del pezón.

La importancia del estudio citológico radica en su positividad con respecto a la presencia de células atípicas o sea que *un extendido negativo de ningún modo descarta la existencia de un carcinoma*, mientras que *un citodiagnóstico positivo nos obliga a efectuar la búsqueda de un carcinoma mediante las biopsias que sean necesarias*. De todos modos, no puede implementarse un tratamiento quirúrgico amplio sobre la base de la positividad de la citología sin la correspondiente certificación histológica de la presencia de un carcinoma.

Examen radiológico. Se utilizan dos procedimientos: *la galactografía y la mamografía*.

La galactografía contrastada tiene su indicación en los derrames por el pezón *sin tumor palpable*. La inyección de una sustancia opaca en el sistema canalicular (conducto galactóforo y sus ramificaciones) permite reconocer imágenes que comprenden a conductos normales y patológicos. Las dilataciones de conductos, las imágenes de *stop* o amputaciones, masas que ocupan los conductos, etc., son apreciadas en las galactografías.

Cuando se puede palpar un tumor o induración,

la galactografía no está indicada, puesto que se impone directamente la exploración quirúrgica; también se justifica en el caso que, no habiéndose logrado detectar por palpación un tumor, la exploración cuidadosa permite situar la zona, que al ser presionada provoca la exteriorización del derrame por determinados poros, pues la localización de éstos posibilita ya la exploración quirúrgica.

Este procedimiento es cuestionado por algunos autores por dos motivos: a) la posibilidad de movilizar células carcinomatosas en el caso de que existiera un carcinoma; b). La información que brinda no ofrece la certeza proporcionada por el examen anatomo-patológico, al cual no puede reemplazar. Es muy poco empleado en la actualidad.

La mamografía, a pesar de que no tiene indicación precisa en los derrames por el pezón, puede resultar muy útil para el diagnóstico de tumores u otra lesión mamaria relacionada o no con el proceso en cuestión.

En las galactoforitis crónicas se observan *microcalcificaciones* en forma de hileras que siguen el trayecto de los conductos, del mismo modo que en los carcinomas intraductales, si bien en estos últimos son *más gruesas e irregulares*. El papiloma intraductal puede presentar también microcalcificaciones, igual que las displasias, según se describe en las secciones correspondientes. De todos modos, las imágenes radiológicas sólo tienen un valor de orientación y no sustituyen a la biopsia cuando es necesaria la certificación diagnóstica.

Conducta frente a un derrame por el pezón

El enfoque del problema será distinto *según que el derrame por el pezón se acompañe o no de un tumor palpable*.

En la primera situación (nódulo mamario palpable o radiológicamente demostrado), la conducta debe estar dirigida a *la extirpación del nódulo* y suspendida al examen histopatológico.

Cuando hay un derrame *sin tumor palpable*, si el estudio citológico es negativo, no existen signos radiológicos sospechosos de un carcinoma y la clínica orienta hacia un diagnóstico de galactoforitis o displasia, puede plantearse, en *una primera etapa*, *el tratamiento médico*.

En caso de que el derrame persista o recidive a pesar del tratamiento médico o bien cuando ya en el primer estudio de la paciente se tiene un examen citológico del derrame sospechoso o positivo o signos radiológicos de sospecha, se indicará la *investigación quirúrgica*, que se hará siguiendo técnicas precisas:

a) *Técnica de Sandblom*

Bajo anestesia local se procede a reconocer el poro del galactóforo por donde a la presión se exterioriza el derrame. Para obtener la conveniente dilata-

tación del conducto se recurre al empleo de dilatadores de vías lagrimales.

Retirado el dilatador, se introduce una aguja para conductos lagrimales y por ella se inyectan 1 a 2 ml de una solución de azul de metileno. Es conveniente efectuar la resección inmediata para evitar que el colorante se difunda accidentalmente en el campo operatorio y dificulte la visión.

Se practica una incisión periareolar y la disección se dirige hacia la base del pezón; allí se localiza el conducto teñido, que después de ser separado de los vecinos, se secciona al ras del pezón. Desde el extremo seccionado se prosigue la disección hacia la profundidad, siguiendo el plano de separación interlobular, hasta extirpar la totalidad del lóbulo correspondiente. Luego se sutura la piel dejando un pequeño avenamiento. El material obtenido es sometido a un cuidadoso examen anatopatológico (véase biopsia).

b) *Técnica de Wayne-Bubcock*

Se cateteriza el galactóforo afectado como en la técnica anterior y se lo deja mientras dura la

intervención (puede usarse una aguja de costurera introducida por el extremo donde se halla el ojal para evitar el traumatismo de la pared del conducto).

La movilización del instrumento permite observar el relieve que hace bajo la piel de la mama, que a su vez constituye el punto medio de la incisión periareolar. Se diseca el colgajo tratando de liberar el tejido que rodea al galactóforo.

c) *Técnica de Adair-Urbau*.

La resección de todos los grandes conductos galactóforos está indicada cuando la lesión es difusa, especialmente si se trata de pacientes premenopáusicas o posmenopáusicas.

d) *Mastotomía*

Se practica una incisión trasversa que secciona el pezón y la areola y se prolonga hacia ambos costados unos centímetros según el tamaño de la mama. Abierta ésta, se exponen con facilidad los conductos galactóforos presuntamente patológicos y se procede a su extirpación.

Tabla 35-2. Mortalidad por tumor maligno de mama en Argentina, año 1996
Por jurisdicción de residencia y de ocurrencia

Cod.	Jurisdicciones	Núm. resid.	Tasa	Núm. ocurri.	Tasa
2	CAPITAL FEDERAL	800	48,51	775	46,88
14	CÓRDOBA	528	34,77	530	35,03
82	SANTA FE	498	32,70	503	33,36
6	BUENOS AIRES	1.995	28,92	2.046	29,66
42	LA PAMPA	38	26,57	38	26,57
50	MENDOZA	206	26,51	205	26,38
30	ENTRE RÍOS	139	25,36	138	25,18
74	SAN LUIS	41	25,15	42	25,77
70	SAN JUAN	67	23,43	67	23,43
10	CATAMARCA	30	20,27	29	19,59
90	TUCUMÁN	124	19,87	124	19,87
26	CHUBUT	34	16,83	32	15,84
46	LA RIOJA	20	15,87	21	16,67
78	SANTA CRUZ	14	15,56	12	13,33
22	CHACO	61	13,56	60	13,33
86	SANTIAGO DEL ESTERO	47	13,39	46	13,11
62	RÍO NEGRO	38	13,38	36	12,68
58	NEUQUÉN	31	13,03	34	14,29
54	MISIONES	53	11,91	50	11,24
34	FORMOSA	26	11,26	26	11,56
66	SALTA	47	9,57	48	9,78
38	JUJUY	20	7,02	19	6,67
94	TIERRA DEL FUEGO	3	6,38	2	4,26
	SIN ESPECIFICAR	30			
	TOTAL.	4.959	27,64	4.959	27,64

ente: Ministerio de Salud Pública y Acción Social. Instituto de Epidemiología "Emilio Coni".

CANCER DE MAMA

El cáncer de mama representa un problema de gran importancia médica-social, principalmente en las regiones más desarrolladas.

Constituye la causa de mortalidad más frecuente en las mujeres de 35 a 55 años. Los avances en diagnóstico y los tratamientos adyuvantes (hormono-quimioterapia) han mejorado la sobrevida por cáncer de mama, aunque se observa un aumento progresivo en el número de mujeres que padecen esta enfermedad.

En la República Argentina no existe un registro de nuevos casos de cáncer de mama; esto impide el conocimiento exacto de la morbilidad. En general, la incidencia del cáncer de mama varía entre 20 y 80 por 100.000 mujeres y aumenta en todos los países con una media de 2% por año.

El Ministerio de Salud de la Nación tiene un registro oficial anual de las causas de muerte, grabado en soporte magnético, que recoge información aportada por los registros civiles de cada provincia.

Del análisis de este registro, observamos que la mortalidad por cáncer de mama en el año 1996 fue de 4.959 casos, lo cual representa una tasa de 27,64 mujeres por 100.000 mujeres (tabla 35-2).

La mayor parte de los países presentan una tendencia ascendente en el número global y en las tasas de muerte por cáncer de mama.

Distribución geográfica

La densidad de población es muy heterogénea en Argentina, lo que explica que en 4 de 24 provincias, se registran más del 80% de los cánceres de mama (Buenos Aires, Córdoba, Santa Fe, Mendoza).

En los Estados Unidos los casos nuevos en 1994 fueron 182.000 entre las mujeres y de 1.000 casos entre los hombres.

La posibilidad de padecer cáncer de mama sería apreciablemente distinta en diferentes países del mundo.

El caso más notorio es la gran diferencia que existe al respecto entre la mujer norteamericana y la japonesa.

En la mujer norteamericana, la incidencia es de 80/100.000 y de 20/100.000 en la japonesa. En la Argentina no existen aún datos fidedignos.

Los estudios sobre poblaciones migrantes tienden a establecer si la repercusión de los factores genéticos es mayor que la de los factores ambientales.

La mujer japonesa que emigra a Hawaii o California tiene un discreto aumento de la incidencia en la primera generación, pero no se aproxima a la población blanca, posiblemente porque mantienen sus hábitos sociales, alimenticios, etcétera.

En las generaciones siguientes las cifras se van elevando a medida que se integran a los hábitos de la

población americana (mayor consumo de grasas, obesidad, mayor edad al primer embarazo, etcétera).

FACTORES ETIOPATOGENICOS Y EPIDEMIOLOGICOS EN EL CANCER DE MAMA

El desarrollo del cáncer sería la resultante de la interrelación de varios factores, cuyo análisis tiene importancia, no sólo teórica, como elemento de juicio para tratar de explicar los mecanismos de la carcinogénesis, sino también práctica, para evaluar en la medida de lo posible los factores que protegen o que aumentan la probabilidad de padecerlo.

Se determinan así los denominados grupos de alto riesgo, capaces de desarrollarlo y en los que es posible aplicar las medidas para la detección y diagnóstico precoces.

a) Edad

La mayor frecuencia se observa entre los 45 y 55 años con una media aproximada de 52 años; se reduce cuando existen antecedentes familiares (madre, abuelas, tíos, hermanas) de procesos malignos de la mama.

b) Factores genéticos

En la última década, los conocimientos de biología molecular dieron lugar a que genetistas, inmunólogos, bioquímicos y epidemiólogos se abocaran a estudiar la participación de oncogenes, en la génesis del cáncer de mama.

Se estudiaron oncogenes dominantes del grupo Neu (Her-2/neu), K-ras, N-ras, myc, etc.; inducidos por agentes físicos, químicos o biológicos del medio ambiente y activados por diversos promotores.

También fue señalada la participación de genes supresores o antioncogenes, cuya alteración sería importante en la proliferación anárquica de los tumores. Puede mencionarse entre ellos al P53 y el gen BRCA1.

El riesgo relativo de padecer cáncer de mama es mayor, como dijimos, si el antecedente fuese en familiares de primer grado (madre, hermana, hija), como así también si se produjera en dos o más parientes.

También aumenta el riesgo si fuese bilateral y/o si aparece antes de la menopausia.

Sólo del 5 al 10 % de los cánceres de mama diagnosticados están en la categoría de "cáncer hereditario". Hasta un 20%-25%, tienen algún antecedente de cáncer familiar. El resto de los cánceres son considerados "esporádicos".

Entre las enfermas jóvenes, la proporción de cáncer hereditario es mucho mayor que entre las de mayor edad.

Su proporción puede alcanzar 25% en las menores de 35 años y entre 36-85% entre las menores de 30 años.

La acumulación de los datos expuestos fue llevando a la sospecha de la presencia de genes domi-

nantes autosómicos involucrados en la transmisión del cáncer de mama.

Los genes investigados

El primer gen que se halló en el cáncer de mama hereditario fue el P 53, en el brazo corto del cromosoma 17; y la predisposición se hereda con carácter dominante.

La mutación del gen causa predisposición a los múltiples carcinomas, incluidos en el llamado Síndrome de Li-Fraumeni, como sarcoma de partes blandas, cáncer de mama en mujeres jóvenes, del SNC, óseo, pulmonar, laringeo, leucemia, y se halló en un 50% de las familias que la padecen.

Pero la gran revolución en la predisposición genética al cáncer de mama la produjo en 1994, Mary Claire King (Universidad de California), con el aislamiento del gen BRCA 1 (Breast Cancer 1).

En este gen se han identificado más de 130 mutaciones, de las cuales un 20% no son detectables con las pruebas disponibles en el mercado.

Las mutaciones se asocian a cáncer de mama, cáncer ovárico familiar y en menor medida al cáncer de mama en mujeres jóvenes.

Posteriormente, se identificó otro gen, el BRCA 2, localizado en el cromosoma 13, que también se asocia a cáncer de mama familiar, con baja asociación con cáncer de ovario.

Otro gen responsable del Síndrome Ataxia Telangiectasia (ATM) ha sido relacionado con el cáncer de mama, gástrico, ovárico y del SNC.

Identificación de mujeres de riesgo

Los primeros resultados de riesgo de cáncer de mama por susceptibilidad genética provienen de estudios realizados con familias de alto riesgo de cáncer de mama y cáncer de ovario, a través de análisis de vinculación familiar.

Determinados grupos étnicos, como las mujeres judías de origen ashkenazi (centro y este de Europa), presentan mutaciones más frecuentes que el resto de la población.

Interpretación de los resultados

El hallazgo de una mutación en la mujer con diagnóstico de cáncer de mama podría tener implicancias terapéuticas.

La ausencia de mutaciones en el gen estudiado en una mujer con cáncer de mama no descarta la presencia de riesgo, ya que hay falsos negativos.

La información trascendió a la comunidad general, lo que conlleva el riesgo de utilizar en forma indiscriminada un test del que aún no se conoce su real valor.

La American Society Clinical Oncology (A.S.C.O.) aconseja que el estudio sólo sea ofrecido a mujeres con importantes antecedentes familiares.

Se definió como antecedente importante poseer en la familia más de 2 cánceres de mama y 1 de ovario, o más de 3 cánceres de mama, antes de los 50 años, o parejas de hermanas con 2 o más de los siguientes carcinomas antes de los 50 años: 2 de mama, 2 de ovario, o 1 de mama y 1 de ovario.

Conducta a seguir

El avance de la investigación no es hasta el momento acorde con la toma de decisiones, cuando nos encontramos con resultado positivo.

Se presentan opciones alternativas en prevención primaria: quimioprevisión con tamoxifeno, preventión quirúrgica con mastectomía o adenomastectomía bilateral profiláctica, modificación de los hábitos de vida para reducir el riesgo. También ha sido sugerido aumentar la práctica de la detección temprana con mamografía.

No se ha demostrado que esta práctica pueda disminuir la morbilidad y mortalidad por cáncer de mama.

Se debe informar que se han observado casos de cáncer de mama en tejido mamario residual, en mujeres sometidas a mastectomía bilateral.

En lo que se refiere a quimioprevention con tamoxifeno, estudios han demostrado que se reduce la incidencia en las mujeres sanas, con mayor riesgo de cáncer de mama.

Deben tenerse en cuenta, finalmente, las implicaciones éticas, sociales, legales y psicológicas, por lo que todos están de acuerdo en la necesidad de profundizar esta línea de investigación.

Tanto la American Society Clinical Oncology (A.S.C.O.) como el Cancer Genetics Studies Consortium (C.G.S.C.) establecieron recomendaciones acerca de los contenidos que deben conocer los pacientes.

Ellos incluyen opciones de estimar riesgo sin necesidad de la prueba, objetivos y aspectos prácticos de la prueba, (técnica, costos, interpretación de los resultados), implicancias psicológicas y legales con las aseguradoras y empleadores, etcétera.

FACTORES HORMONALES ENDOGENOS

Las primeras observaciones que relacionan la actividad endocrina con el cáncer de mama fueron hechas por Schinzingher en 1889 y confirmadas en la práctica por Beatson en 1896, un cirujano inglés, quien obtuvo mejoría en dos pacientes con cáncer de mama avanzado, realizando la ooforectomía bilateral.

Numerosas publicaciones basadas en estudios clínicos y experimentales demostraron la importancia del factor hormonal, en la patogenia del cáncer de mama, especialmente en lo que se refiere al rol de los estrógenos.

Edad de la menarca

Ha sido señalado que la edad de la menarca constituye un factor de riesgo para cáncer de mama.

Numerosos estudios han mostrado que la menarca antes de los 12 años constituye mayor riesgo que la menarca luego de los 15 años.

Debe ser señalado que en los últimos 100 años, la edad de la menarca ha disminuido, teniendo esto relación con mejoría de la nutrición.

Edad de la menopausia

Cuando esta última ocurre tardeamente se considera como factor de mayor riesgo.

Las mujeres que tienen menopausia natural antes de los 45 años, tienen la mitad del riesgo de padecer cáncer de mama que aquellas mujeres en quienes la menopausia ocurre luego de los 55 años.

Podría expresarse que la mujer que tiene 40 años o más de actividad menstrual tiene el doble de riesgo que aquellas con 30 años o menos de ciclos menstruales.

La ooforectomía bilateral reduce el riesgo de padecer cáncer de mama.

Paridad

Edad del primer embarazo a término

La paridad es también una variable epidemiológica digna de ser tenida en cuenta.

El cáncer de mama es más frecuente en mujeres que no han tenido hijos, pero el embarazo sólo ejerce un efecto protector si ha ocurrido antes de los 20 años.

La interrupción del embarazo no significa una protección.

El efecto protector del embarazo contra el cáncer de mama podría parecer paradójico en vista del gran incremento de los estrógenos que se observa en la gravidez, cuando precisamente éstos han sido señalados como un factor carcinogénico. Sin embargo la acción atribuida a estas hormonas no estaría detenida por los estrógenos totales sino por la relación entre las tres fracciones (estradiol, estriol, estriol).

El efecto carcinogénico correspondería al estradiol, mientras que el estriol ejercería una acción protectora y es precisamente durante el embarazo cuando aumenta el estriol, superando a los otros dos estrógenos.

Lactancia

La influencia de la lactancia como factor protector en el carcinoma de mama es un punto controvertido.

Un estudio realizado en China (1988), donde el

amamantamiento durante mucho tiempo es habitual, muestra una reducción del riesgo de cáncer de mama, directamente relacionada con el tiempo de lactancia.

Podría también especularse que si el riesgo de padecer cáncer de mama está relacionado con el mayor número de ciclos ovulatorios, en las mujeres que amamantan, el restablecimiento del ciclo bifásico se demora.

Peso

La obesidad parece estar relacionada con la posibilidad de presentar cáncer de mama, especialmente en mujeres postmenopáusicas.

Las mujeres mayores de 60 años con un aumento de peso por arriba de los 10 kg tienen un 80% de mayor riesgo de cáncer de mama.

En la postmenopausia, debemos recordar que la principal fuente de estrógenos proviene de la conversión periférica de andrógenos suprarrenales (androstenediona y testosterona) a estrógenos.

Dieta

Son numerosos los trabajos que sostienen la relación entre la dieta y el riesgo de padecer cáncer de mama.

El consumo de grasa en Chile y Japón es de 50-80 gramos por día por persona y en U.S.A., Holanda, Gran Bretaña, es de 180 g/día/persona; en estos últimos países la incidencia de cáncer de mama es 5 a 10 veces mayor, como también del cáncer de endometrio, próstata y colon.

Las recomendaciones del Instituto Nacional del Cáncer (U.S.A.) señalan que la ingesta de grasa no debe superar el 30% del valor calórico total y siempre que no supere los 80 g/día.

También se ha señalado que las dietas con alto contenido en fibras brindan cierta protección para el cáncer de mama.

La vitamina A que se encuentra en frutas y vegetales, así como sus derivados retinoides, han sido referidos como quimiopreventivos.

La vitamina E, C y el selenio son señalados como protectores, pero los datos actuales no son consistentes.

Alcohol

Algunos autores encontraron una asociación entre ingesta de alcohol y cáncer de mama.

Si bien hay numerosas publicaciones, metaanálisis, donde se refiere cantidad de alcohol consumido diariamente y el riesgo relativo de cáncer de mama, la relación no es lineal.

Tampoco ha sido calculado el costo-beneficio para recomendaciones o guías para la población ge-

neral, ya que hay que recordar que la toma de 1 a 2 vasos de alcohol por día es aceptada como protector de las afecciones cardiovasculares.

Actividad física

Ha sido considerada como factor de protección para cáncer de mama. Estaría ligada a reducción de los niveles de estrógenos.

Cafeína

Si bien el consumo de metilxantinas (café, té) ha sido vinculado con la mastalgia, no existe evidencia de una asociación con cáncer de mama.

Factor psicológico

Observaciones clínicas y experimentales parecen indicar la intervención de factores psicológicos en el establecimiento y evolución del cáncer de mama.

No es claro aún cómo actuarían estos factores, aunque podría especularse con que lo harían a través de modificaciones en el estado inmunológico y endocrino.

Factor ambiental

El mayor riesgo de cáncer de mama se da en países industrializados, si lo comparamos con aquellos países en desarrollo.

Por ello han sido vinculados a mayor incidencia de cáncer de mama: sustancias que pueden estar en el ambiente (aire que respiramos, agua que bebemos, alimentos contaminados con pesticidas u otros).

HORMONAS ENDOGENAS

Si bien no se conoce con exactitud el papel que desempeñan los distintos factores hormonales en la génesis del cáncer de mama, hay evidencias que demuestran su participación en el curso evolutivo.

La glándula mamaria es el órgano diana de hormonas esteroideas y no esteroideas, así como también de factores de crecimiento, cuya interacción coordinada es la base de su desarrollo.

Los estrógenos estimulan el crecimiento ductal y la progesterona es responsable del desarrollo lóbulo-alveolar.

La prolactina, cortisol e insulina son las responsables de la diferenciación de las células secretoras; las hormonas tiroideas estimulan la actividad metabólica de las células mamarias.

Son numerosos los estudios epidemiológicos que sugieren que las hormonas, principalmente los estrógenos, desempeñan un importante rol como promotor de la transformación neoplásica.

También se enfatiza la importancia de la relación del nivel de S.H.B.G. (globulina ligante de andrógenos y estrógenos).

Cuando S.H.B.G. está disminuida, la biodisponibilidad de estradiol libre es mayor, por lo que se supone que las mujeres con S.H.B.G. baja son de riesgo mayor para el cáncer de mama.

Con respecto a la progesterona, se halló que la actividad mitótica del epitelio mamario tiene un pico en la fase lútea. Estudios prospectivos examinaron la incidencia de cáncer de mama en mujeres con evidencia clínica de insuficiencia de progesterona, e informaron mayor riesgo ante esta última circunstancia.

HORMONAS EXOGENAS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

La importancia del tema se evidencia desde 1960, en que los preparados hormonales anticonceptivos han sido comercializados y según la Organización Mundial de la Salud, en 1978, más de 80 millones de mujeres a nivel internacional han estado expuestas.

La evaluación debe tener en cuenta variables epidemiológicas, características de la población (alto o bajo riesgo), edad, tiempo de empleo del anticonceptivo, paridad, etcétera.

La mayoría de los trabajos son los denominados casos de control, fáciles de realizar, económicos, pero son retrospectivos.

El mejor método para valorar si existe relación entre anticonceptivos hormonales y cáncer de mama es denominado de cohortes, prospectivos.

De la evaluación realizada hasta el momento podría deducirse que no existe mayor riesgo de cáncer de mama con la toma de anticonceptivos hormonales, aunque no puede decirse lo mismo de las mujeres jóvenes que toman durante 10 o más años y antes del primer embarazo a término, donde parece existir mayor riesgo de cáncer de mama.

HORMONOTERAPIA DE REEMPLAZO

En la actualidad es aceptado el beneficio de la terapia hormonal de reemplazo en la mujer postmenopáusica. La finalidad es mitigar los síntomas de carencia hormonal: sofocos y atrofia urogenital y prevenir la osteoporosis, así como disminuir el riesgo de afecciones cardiovasculares (ver Climaterio).

Aunque existen numerosas publicaciones que se refieren al riesgo de la terapia hormonal de reemplazo y cáncer de mama, los resultados son muy controvertidos.

Como en el caso de los anticonceptivos, existen dos tipos de experiencia:

Estudio retrospectivo o caso-control

Se compara la frecuencia de observación del carcinoma mamario en un grupo (caso) con antecedente de terapia hormonal, frente a otro grupo (control) homólogo, pero sin antecedente de la administración.

para la incidencia de cáncer de mama en mujeres que toman tamoxifeno versus raloxifeno. Todavía no hay resultados definitivos.

Estudio prospectivo o cohorte

En el que se analiza la frecuencia de aparición de la neoplasia en un grupo de mujeres con tratamiento hormonal, en comparación con otro grupo sin medicación.

Estos estudios son de difícil realización, pero por ser prospectivos son más creíbles.

Las variaciones en las estrategias de tratamiento, tipos de medicación, etc., hacen difícil la interpretación de los resultados.

Son confiables los estudios de meta-análisis para una mejor evaluación de los resultados.

Para una mejor comprensión debe considerarse:

1) La estrogenoterapia

El riesgo de cáncer de mama, como puede observarse, no parece haber aumentado cuando se emplean dosis habituales (ver Climaterio). El empleo de dosis más elevadas, en algunos estudios, parece aumentar el riesgo. Cuando la medicación se prolonga hasta 10-15 años, parece aumentar el riesgo.

El antecedente familiar no aumenta el riesgo en general y el antecedente de enfermedad benigna de la mama constituye un leve aumento del riesgo.

2) Terapia combinada estrógeno-progestágeno

El agregado de progesterona no parece disminuir el riesgo de cáncer de mama.

Es importante destacar que son necesarios estudios prospectivos numerosos, bien diseñados, para extraer conclusiones más definidas.

3) Tibolona

Constituye una medicación utilizada en el tratamiento del climaterio que no produce mastalgia, no aumenta la densidad radiológica mamográfica y, en los estudios realizados hasta hoy, no mostró aumento de la incidencia de cáncer de mama. Se deben continuar los estudios al respecto.

4) Raloxifeno

Esta medicación fue introducida para el tratamiento de la osteoporosis. No produce mastalgia, no modifica el patrón mamográfico y en pacientes con osteoporosis mostró una menor incidencia de cáncer de mama.

Existe un protocolo iniciado en 1999 que com-

DELIMITACION DE LOS GRUPOS DE MAYOR RIESGO EN PATOLOGIA MAMARIA

De la exposición de los factores descriptos surge, además de su trascendencia conceptual para tratar de dilucidar la génesis del cáncer de mama, la importancia práctica de delimitar grupos de mujeres con alto riesgo de desarrollarlo, a fin de aplicar especialmente en ellas, los métodos de detección y diagnóstico precoces.

Factores que aumentan el riesgo

- Historia familiar de cáncer de mama.
- Menopausia tardía.
- Nuliparidad.
- Mayor edad al primer embarazo.
- Ausencia o breve período de lactancia.
- Tratamientos prolongados con estrógenos.
- Ciclos monofásicos.
- Enfermedades mamarias benignas.
- Carcinoma de endometrio o de la otra mama.
- Obesidad.

Factores que disminuyen el riesgo

- Ausencia de antecedentes familiares.
- Menopausia temprana.
- Multiparidad.
- Edad temprana al primer embarazo.
- Lactancia prolongada.
- Ooforectomía bilateral en edad fértil.

PATOLOGIA**Clasificación histopatológica (tabla 35-3)**

El carcinoma de mama presenta una diversidad de tipos histológicos, de los cuales algunos son frecuentes y otros raros. La mayor parte de los carcinomas se originan en los *conductos* y, con menor frecuencia, en los *lobulillos*. Luego de una etapa intraductal invaden el estroma y se convierten en carcinomas *infiltrantes*. Hay además una serie de tipos histológicos de carcinoma infiltrantes, probablemente de origen ductal y de observación menos común, que se separan de los anteriores por sus características especiales. Otro tanto ocurre con la enfermedad de Paget del pezón, que tiene cualidades propias que la individualizan del resto de los carcinomas de la mama. A menudo se asocian dos o más tipos histológicos en el mismo caso, aunque por lo gene-

Tabla. 35-3. Clasificación histopatológica de los carcinomas de la mama

1. No infiltrantes (Sin invasión aparente del estroma)	a) Carcinoma intralobulillar (carcinoma lobulillar <i>in situ</i>). b) Carcinoma intraductal sólido. Comedocarcinoma. Papilar. Cribiforme.
2. Infiltrante	a) Carcinoma lobulillar infiltrante. b) Carcinoma ductal infiltrante. c) Formas especiales: Carcinoma mucosecretante. Carcinoma medular con infiltración linfocitaria del estroma. Carcinoma adenoquístico. Carcinoma papilar. Carcinoma tubular. Carcinoma lipodosecretante. Carcinoma apocrino. Carcinoma secretorio (juvenil). Carcinoma metaplásico.
3. Enfermedad de Paget	

ral hay un tipo predominante. Los clásicos términos de carcinoma *escirroso* (o escirro) y carcinoma *medular* se refieren no a un tipo *histológico* determinado, sino a la proporción entre la proliferación carcinomatosa propiamente dicha y el estroma; son carcinomas escirrosos los que tienen una *desmoplasia* acentuada, es decir, un abundante estroma fibrohialino, y medulares, los que están compuestos predominantemente por la proliferación *carcinomatosa*, con un escaso estroma. En este sentido, *cualquiera de los tipos histológicos puede adoptar una u otra forma* e inclusive ambas pueden ser concomitantes en distintas zonas de un mismo carcinoma. No debe confundirse la denominación genérica de "medular" con una entidad bien definida como es el carcinoma medular con infiltración linfocitaria del estroma, que constituye una forma de carcinoma de características especiales.

Carcinoma intralobulillar (carcinoma lobulillar *in situ*, neoplasia lobular)

Es el carcinoma desarrollado dentro de los lobulillos y que no ha infiltrado todavía el estroma. (ver capítulo respectivo).

Carcinoma intraductal (carcinoma intracanalicular)

Es un carcinoma desarrollado dentro de los conductos, los cuales se presentan llenos por una proliferación epitelial con un grado variable de atipia celular; puede haber necrosis central con depósito de calcio sobre el material necrótico, formando microcalcificaciones gruesas e irregulares (ver capítulo respectivo).

Carcinoma lobulillar infiltrante

Está compuesto por una proliferación de células pequeñas y de núcleos redondeados, con escaso citoplasma, dispuestas en delgados cordones o regueros de células independientes, separados por cantidades variables de estroma; a veces éste puede ser muy abundante tomando un tipo escirroso. Con frecuencia los regueros de células carcinomatosas se disponen en forma concéntrica alrededor de los conductos o de los vasos y están separadas por bandas de estroma también concéntricas, lo que les da un aspecto comparado a "blancos de tiro". El aspecto macroscópico del carcinoma lobulillar infiltrante es el de nódulos de consistencia firme, mal delimitados, de color blanco grisáceo.

Una variante de este carcinoma es el de células pequeñas en anillo de sello, cuyas células presentan una vacuola de mucus que les da este aspecto. Es una entidad distinta del carcinoma mucosecretante y una forma de peor pronóstico.

Carcinoma ductal infiltrante

Es la forma más frecuente de carcinoma de mama; entre el 70 y 80% de los carcinomas corresponden total o parcialmente a este tipo. Macroscópicamente se presenta como un nódulo consistente, de bordes estrellados o bien delimitados y una superficie de corte de color blanco grisáceo y aspecto granular, surcada por delgadas estricaciones blancomarillentas, correspondientes a los conductos en los cuales se originó el carcinoma, lo que le da un aspecto característico que ha sido comparado con el de una pera verde.

Microscópicamente la proliferación se dispone en nidos o cordones con grados variables de diferenciación tubular, a veces anastomosados en forma trabecular y separados por cantidades también variables de estroma. Pueden observarse conductos rellenos por la proliferación atípica en el espesor del carcinoma. El carcinoma ductal infiltrante ha sido llamado también carcinoma infiltrante de tipo no especial. En la bibliografía de habla inglesa se ha introducido para este carcinoma la sigla NOS (*not otherwise specified, no especificado de otra forma*).

Algunos autores opinan que por su distinta significación pronóstica debe separarse el carcinoma predominantemente infiltrante del que es principalmente intracanalicular con pequeños focos de invasión inicial del estroma.

Carcinoma mucosecretante (carcinoma mucinoso, gelatinoso o coloideo)

Es un carcinoma con abundante producción de mucus extracelular; pueden verse células en anillo de sello, pero predomina el mucus extracelular, que forma grandes lagos en el cual flotan colgajos o grupos de células carcinomatosas, separados por delgados tabiques de estroma. Macroscópicamente se presenta como un nódulo bien delimitado y blando, a veces renitente, que al corte muestra el aspecto característico del mucus, filante y adherente. Es una forma de pronóstico más favorable.

Carcinoma medular con infiltración linfocitaria del estroma

Está compuesto por una proliferación de células grandes e indiferenciadas, de citoplasma basófilo y bordes mal definidos, con grandes núcleos vesiculosos y nucleolos prominentes y abundantes figuras de mitosis. Esta proliferación se dispone en gruesos cordones o grandes lóbulos separados por delgados tabiques de estroma (de ahí la denominación de "medular") con una intensa infiltración linfocitaria.

Macroscópicamente se presenta como un nódulo circunscripto de borde bien definido; a veces hay zonas de necrosis central. A pesar de la indiferenciación y atipia celulares y de su actividad mitótica se comporta como una forma de mejor pronóstico.

Carcinoma adenoquístico

Es una forma poco frecuente y de pronóstico favorable, con un aspecto histológico que se asemeja al del carcinoma adenoquístico o cilindroma de las glándulas salivales.

Carcinoma papilar

Es un carcinoma infiltrante que forma cavidades

con estructuras papilares; a menudo hay un componente papilar intraductal asociado.

Carcinoma tubular (adenocarcinoma tubular)

La proliferación carcinomatosa forma estructuras tubulares bien diferenciadas, revestidas por una sola capa de células cúbicas o cilíndricas, separadas por bandas conectivas de estroma, el cual frecuentemente está hialinizado. Es una forma muy diferenciada y de pronóstico favorable.

Carcinoma lipidosecretante

Formado por células vacuoladas y cargadas de lípidos, con citoplasma sudanófilo; es poco frecuente y de pronóstico desfavorable.

Carcinoma apocrino (carcinoma sudoríparo)

Está constituido por células de abundante citoplasma acidófilo, similares a las de la metaplasia hidrosadenoides (sudorípara) de las displasias; es poco frecuente.

Carcinoma secretorio (juvenil)

Forma rara, observada sobre todo en niñas; es de pronóstico favorable.

Las células tienen un citoplasma claro, similar al de las células de los ácinos secretorios de la mama en el embarazo y la lactancia, a veces con un material PAS positivo.

Carcinoma metaplásico

Comprende formas raras y de pronóstico desfavorable.

A veces la proliferación carcinomatosa desarrolla una metaplasia pavimentosa y toma un tipo epidermoide. En otros casos, el estroma tiene un aspecto sarcomatoide y llega a formar una estructura de aspecto cartilaginoso óseo; estas formas han sido, a veces, erróneamente consideradas como carcinosarcomas, sarcomas osteogénicos, etcétera.

3. Enfermedad de Paget

Está caracterizada por una lesión del pezón, de aspecto clínico eczematoide o erosivo, asociada a un carcinoma intraductal o invasor de la glándula subyacente (fig. 35-24).

Histológicamente, se observan en el espesor de la epidermis del pezón las características células de Paget, de citoplasma claro y PAS positivo, cargado de mucina; se extienden dentro de los conductos que desembocan en el pezón. En la glándula se encuentra un carcinoma de tipo ductal, infiltrante o no, el

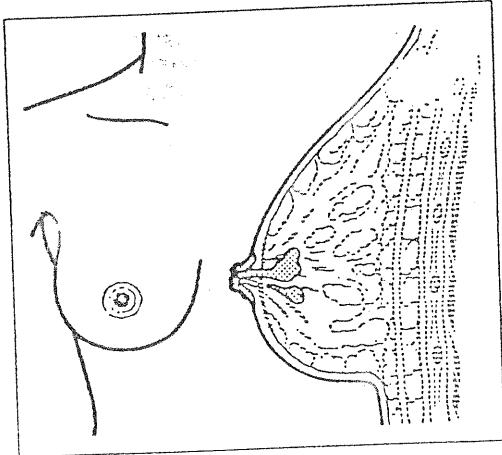


Fig. 35-24. Enfermedad de Paget de la mama

cual puede tener células claras de aspecto similar las del pezón.

La histogénesis de esta lesión fue discutida; hoy se considera que a partir de un carcinoma ductal las células se extienden por los conductos hasta el pezón y al llegar allí se distribuyen por la piel.

EVOLUCION DEL CARCINOMA MAMARIO PRONOSTICO

La duración de la vida de una paciente afectada de cáncer mamario, si no ha recibido tratamiento, desde el primer síntoma hasta la muerte es de 35-40 meses. Existen casos, por cierto raros, en que la evolución de la enfermedad se acelera o retarda notablemente; así se han referido plazos muy cortos, de 3 meses, o sumamente prolongados, de 20-30 años.

Cuando a pesar del tratamiento instituido sobreviene la muerte, ésta se produce por caquexia o como consecuencia de metástasis hepáticas, pulmonares, intracraneales, etc. Si la evolución del proceso es lenta, el óbito suele ocurrir por afecciones intercurrentes, pulmonares, cardíacas, infecciones, etcétera.

DISEMINACION DEL CARCINOMA DE LA MAMA

Una vez que el carcinoma se ha hecho infiltrante, puede propagarse por extensión directa o bien a distancia por vía linfática o por vía sanguínea.

a) Diseminación directa. En primer lugar son infiltradas las estructuras más próximas, como el estroma glandular y el tejido adiposo de la mama; en etapas avanzadas llega a la piel que cubre la glándula y los músculos pectorales. La infiltración de la piel comienza en la profundidad por los tabiques conectivos que unen la dermis con la glándula; ello crea la

retracción de la superficie cutánea o su fijación al tumor. La infiltración luego llega hasta la dermis, donde se hace en forma de cordones entre los fascículos colágenos, o bien por permeación de los linfáticos cutáneos. En este caso, alrededor de los vasos linfáticos llenos por las células carcinomatosas se produce una fibrosis que retrae la superficie de la piel y crea pequeños puntos de retracción. Como a su vez la obstrucción de los linfáticos dificulta el drenaje, se produce un linfedema que sobreleva la superficie cutánea y hace más evidentes los pequeños puntos de retracción, por lo cual la superficie de la piel toma un aspecto característico, que ha sido denominado piel de naranja. En los estadios más avanzados, la piel infiltrada se necrosa y ulcerá. La infiltración del músculo pectoral mayor se observa también en estados avanzados y fija la profundidad de la glándula al músculo. Sólo los tumores situados profundamente en la glándula, sobre la aponeurosis muscular, pueden infiltrar el músculo cuando todavía son pequeños.

b) Diseminación linfática. Las células carcinomatosas se introducen en los vasos linfáticos y son vehiculizadas por la linfa hasta los ganglios regionales; una vez allí, pueden ser destruidas por mecanismos inmunológicos del organismo o constituir una metástasis. Las etapas sucesivas que se observan en los ganglios pueden esquematizarse así: 1) células carcinomatosas aisladas o en grupos en los vasos linfáticos aferentes o en los senos linfáticos subcapsulares, pero sin constituir una verdadera metástasis. 2) Constitución de pequeños focos metastásicos incipientes subcapsulares. 3) Reemplazo completo de la arquitectura ganglionar por la proliferación metastásica. 4) Perforación de la cápsula ganglionar e infiltración del tejido adiposo periganglionar. De acuerdo con la descripción anatómica del drenaje linfático de la mama, las metástasis se encuentran en primer lugar en los ganglios axilares y afectan sucesivamente el nivel inferior, el medio y el superior, llegando hasta los ganglios del vértice axilar. No siempre este orden se cumple en forma sucesiva, pudiendo saltarse niveles y las células carcinomatosas pasar a niveles superiores.

En el estudio de las piezas de linfadenectomías es conveniente separar los distintos grupos anatómicos ganglionares o, por lo menos, los correspondientes a cada nivel. En etapas más avanzadas se ven comprometidos los ganglios supraclaviculares e infraclaviculares.

Luego de los ganglios, las células carcinomatosas son vehiculizadas en la linfa por el conducto torácico hasta la sangre.

c) Diseminación hemática. Según los esquemas clásicos, los tumores malignos epiteliales se diseminan primariamente por vía linfática y sólo en una segunda etapa por vía sanguínea; de acuerdo con esto es muy difícil explicar muchas circunstancias particula-

res en la diseminación, como por ejemplo, que se presentan metástasis alejadas en hueso, pulmón, etc., cuando un estudio exhaustivo de los ganglios axilares no revela metástasis en ellos. Actualmente se sabe, por medio de observaciones humanas y experimentales, que la vehiculización de las células carcinomatosas por vía sanguínea es muy precoz y, para algunos autores, simultánea con la vía linfática; ello se hace por invasión directa de los vasos sanguíneos o a nivel de los ganglios. La diseminación de las células carcinomatosas por vía sanguínea no implica, sin embargo, que vayan a constituirse necesariamente metástasis; las células atípicas pueden ser destruidas en la corriente sanguínea o alojarse en los tejidos. En este caso su evolución posible es: 1) destrucción probablemente por mecanismos inmunológicos; 2) constituir una metástasis; 3) quedan en estado latente durante mucho tiempo al cabo del cual se reactivan por distintas causas. La reactivación de estas células, es lo que explica la aparición en algunos casos de metástasis alejadas luego de largos períodos, a veces de muchos años, de haber sido tratado el carcinoma con aparente curación clínica.

Las localizaciones más frecuentes de metástasis alejadas del carcinoma de la mama producida por vía sanguínea, son en huesos, pulmón y pleura, hígado, sistema nervioso central y ovarios. Estas últimas se descubren con frecuencia llamativa en el estudio de los ovarios extirpados al efectuar la castración terapéutica en carcinomas avanzados.

ELEMENTOS ANATOMOPATOLOGICOS DE SIGNIFICACION PRONOSTICA

En el examen del nódulo carcinomatoso o de la glándula y ganglios axilares en la pieza de mastectomía se recaban datos anatomopatológicos que tienen significación en el pronóstico; son también de utilidad en ciertos casos cuando se evalúa la posibilidad de adoptar conductas quirúrgicas más conservadoras. Estos elementos corresponden, en parte, a las características propias del carcinoma, en parte a la extensión de su diseminación en el momento del tratamiento inicial y en parte a caracteres que son expresión morfológica de la respuesta del huésped frente al tumor.

Elementos propios del tumor

a) *Grado de diferenciación.* El pronóstico es más favorable en las formas más diferenciadas y más desfavorable en las menos diferenciadas. Se utilizan los grados de Broders u otras gradaciones propuestas específicamente para la mama que contemplan el grado de maduración nuclear y de formación de estructuras tubulares. En la clasificación de Broders se consideran como grado I las formas bien diferenciadas, como grados II y III las semidiferenciadas y como grado IV la forma más indiferenciada.

b) *Tipo histológico.* Dentro de las distintas formas histológicas hay algunas que a igualdad de estadio tienen un pronóstico más favorable que la generalidad de los carcinomas y otras más desfavorables; las formas de mejor pronóstico son: el carcinoma medular con infiltración linfocitaria del estroma, el adenocarcinoma tubular, el carcinoma adenoquístico y el carcinoma mucosecretable; los carcinomas lobulillares, en general, implican también un pronóstico más serio por su riesgo de multicentricidad y bilateralidad.

Extensión del tumor

1) En el nódulo tumoral o en la glándula

- Tamaño. Como es obvio, los tumores pequeños tienen mejor pronóstico; especialmente en los menores de 1 cm.
- Bordes. Los tumores de bordes bien delimitados tienen pronóstico más favorable que los de bordes estrellados.
- Proporción del componente infiltrante y no infiltrante. Dentro de los carcinomas ya infiltrantes tienen mejor pronóstico los que son predominantemente intralobulillares o intraductales con pequeños sectores de invasión del estroma, que los predominantemente infiltrantes con imágenes aisladas de carcinoma intraductal.
- Multicentricidad. Empeora el pronóstico la presencia de focos multicéntricos en el tejido glandular; éstos a veces son microscópicos y se descubren en el estudio de la glándula extirpada por un nódulo principal; otras veces está formado por la confluencia de focos multicéntricos.
- Infiltración de la piel o del músculo pectoral mayor, presencia de embolizaciones carcinomatosas vasculares. Todos estos elementos ensombrecen el pronóstico.

2) En los ganglios axilares

En el estudio de la pieza quirúrgica debe efectuarse una cuidadosa identificación de los ganglios axilares registrando el número con metástasis y la extensión de éstas. Hay diferencias significativas en el pronóstico entre grupos de pacientes sin metástasis, pacientes con metástasis hasta en tres ganglios y pacientes con metástasis en más de cuatro ganglios. Este último grupo tiene un pronóstico sensiblemente peor. Otro dato de importancia es qué niveles de ganglios están afectados y especialmente si hay metástasis en los ganglios del vértice axilar. Un hallazgo que empeora el pronóstico es la perforación de la cápsula ganglionar por las metástasis con infiltración del tejido celuloadiposo circundante.

Debe tenerse en cuenta sin embargo, de acuerdo con lo que se ha visto en cuanto a mecanismos de diseminación, que la ausencia de metástasis ganglionares significa un mejor pronóstico, pero de ninguna manera permite excluir la posibilidad de diseminación por vía sanguínea y metástasis alejadas.

Signos de respuesta por parte del huésped. El organismo no permanece pasivo frente a la neoplasia y desarrolla mecanismos de respuesta inmunológica que, si bien no son exactamente conocidos, desempeñan un papel de importancia en la evolución de la enfermedad. Los signos morfológicos de tales mecanismos son:

a) *Infiltración linfocitaria del estroma tumoral.*

Los tumores con una acentuada infiltración linfocitaria del estroma tienen mejor pronóstico que los que presentan escasa o nula infiltración; un ejemplo típico en este sentido es el carcinoma medular con infiltración linfocitaria del estroma. Otro tanto ocurre con la infiltración linfocitaria perivenular en el estroma glandular alrededor del tumor.

b) *Signos de reacción en los ganglios axilares.* En el estudio de los ganglios axilares tiene importancia no sólo la búsqueda de metástasis sino también de signos de reactividad en los ganglios que no las evidencian y los sectores respetados de los ganglios metastásicos. Uno de estos signos es la denominada *histiocitosis sinusual*. Consiste en una hiperplasia de histiocitos de los senos linfáticos, los cuales se presentan también aumentados de volumen y con citoplasma acidófilo; hay una correlación directa entre la intensidad de esta histiocitosis y un mejor pronóstico. El otro elemento es la hiperplasia linfoide y de los centros germinativos.

TUMORES MESENQUIMATICOS MALIGNOS

Sarcoma de la mama. Los tejidos mesenquimáticos de la mama pueden dar origen a distintos tipos de sarcoma, la mayoría de ellos poco frecuentes.

Fibrosarcoma. Tumor bien delimitado, de consistencia variable, con una superficie de corte de color rosado grisáceo y aspecto carnosos; microscópicamente se observa una proliferación fibroblástica atípica con distinto grado de diferenciación y actividad mitótica. Cuando presenta cambios mixoides, constituye el llamado fibromixosarcoma.

Liposarcoma. Macroscópicamente similar al anterior, a veces con áreas amarillentas. Corresponde histológicamente a una proliferación fibroblástica atípica, con un grado variable de diferenciación; las células presentan vacuolas grasas sudanófilas.

Angiosarcoma. Generalmente es un tumor mal delimitado, de color rojizo y puede corresponder a distintas variables histológicas de tumores vasculares malignos (el hemangiendotelioma maligno a veces presenta un falso aspecto histológico de benignidad, que lleva a la confusión con un hemangioma benigno).

Linfomas malignos. En ocasiones se presentan como un tumor primitivo de la mama, no acompañado al comienzo de otras manifestaciones sistémicas; en oportunidades es la localización mamaria de un linfoma generalizado. Macroscópicamente aparece como un tumor de color blanco o rosado grisáceo, mal delimitado y que corresponde en su histología a cualquiera de los distintos tipos de linfomas. Pueden encontrarse involucrados los ganglios axilares.

Otros sarcomas. Se han descripto osteosarcomas, condrosarcomas, etc., pero son mucho más raros que los anteriores. Es de mencionar el sarcoma que se desarrolla a partir de un tumor "phyllodes". Clínicamente los sarcomas se presentan como un tumor de crecimiento rápido; por lo general no comprometen la piel y su diagnóstico se hace mediante la biopsia.

En los esquemas adjuntos se detallan las dos clasificaciones más usadas actualmente para los tumores mamarios:

- La clasificación de los tipos histológicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), de 1981.
- La clasificación TNM para su estadificación clinicopatológica.
- La clasificación de la OMS comprende también procesos que en realidad no son tumorales, como las displasias fibroquísticas y las lesiones seudotumorales.

En la mayoría de los sistemas actuales se recomienda que la estadificación clínica sea completada con los hallazgos anatomopatológicos. En el caso de la clasificación TNM clínica, cuando la estadificación se complementa o rectifica con el resultado del estudio patológico se denomina pTNM. Del mismo modo, se recomienda agregar el grado histológico (G) a la estadificación. Al margen se presenta la correlación entre la tradicional clasificación por los estadios y el sistema TNM.

CLASIFICACION HISTOLOGICA DE LOS TUMORES DE LA MAMA (ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD, 1981)

I.- Tumores epiteliales

A Benignos

1. Papiloma intraductal.
2. Adenoma del pezón.

- 3. Adenoma
 - a) Tubular.
 - b) Lactante.
- 4. Otros.
- B. *Malignos*
 - 1. No invasores.
 - a) Carcinoma intraductal.
 - b) Carcinoma lobulillar *in situ*.
 - 2. Invasores.
 - a) Carcinoma ductal infiltrante.
 - b) Carcinoma ductal infiltrante con componente intraductal predominante.
 - c) Carcinoma lobulillar infiltrante.
 - d) Carcinoma mucinoso.
 - e) Carcinoma medular.
 - f) Carcinoma papilar.
 - g) Carcinoma tubular.
 - h) Carcinoma adenoquístico.
 - i) Carcinoma secretorio (juvenil).
 - j) Carcinoma apocrino.
 - k) Carcinoma con metaplasia:
 - Tipo pavimentoso.
 - Tipo células fusiformes.
 - Tipo óseo y cartilaginoso.
 - 3) Otros.

II. Tumores mixtos conectivos y epiteliales

- A. Fibroadenoma
- B. Tumor "phyllodes" (*cistosarcoma phyllodes*).
- C. Carcinosarcoma

III. Tumores misceláneos

- A. Tumores de tejidos blandos
- B. Tumores de piel
- C. Tumores de tejidos linfoides y hematopoyéticos

IV. Tumores no clasificados

CLASIFICACION CLINICA DEL CANCER DE MAMA

La planificación del tratamiento del carcinoma de mama requiere, como condición previa, una clasificación clínica de su estadio evolutivo.

La clasificación propuesta por la U.I.C.C. (Unión Internacional contra el Cáncer) recibe el nombre de T.N.M. La estadificación clínica procura determinar:

- A) La extensión de la lesión.
- B) El estado de la axila.
- C) La existencia de metástasis a distancia.

Estadificación clínica del cáncer de mama

T.N.M. de la U.I.C.C.

Clasificación del T.

Es similar para la clasificación clínica y patológica. Si la medida obtenida es por el examen físico, usar la denominación T1-T2-T3; si se utilizan otras mediciones, tales como la mamografía o la patología, agregar subgrupos.

Tx Imposibilidad de determinar el tamaño del tumor primario.

To Tumor primario no evidente.

Tis Carcinoma *in situ*. Clínico: enfermedad de Paget del pezón sin masa palpable. Patológico: carcinoma intraductal, carcinoma lobular *in situ* o enfermedad de Paget sin compromiso invasivo.

T1 Tumor < 2 cm en su diámetro mayor.

T1a < 0,5 cm

T1b > 0,5 a < 1 cm.

T1c > 1 a < 2 cm.

T2 Tumor > 2 cm a < 5 cm en su diámetro mayor.

T3 Tumor > 5 en su diámetro mayor.

T4 Tumor de cualquier medida con extensión a pared torácica o piel. La pared torácica incluye costillas, músculos intercostales y serrato anterior. No incluye músculo pectoral.

T4a Extensión a pared torácica.

T4b Edema (incluye piel de naranja) o ulceración de la piel de la mama, o nódulos dérmicos satélites confinados a la mama.

T4c Ambos.

T4d Carcinoma inflamatorio.

Clasificación del N

Clasificación clínica

Nx Ganglios regionales no determinados (ej: removidos previamente).

N0 Ausencia de adenopatías.

N1 Adenopatías axilares homolaterales. Móviles.

N2 Adenopatías homolaterales. Fijas entre sí o a otras estructuras.

N3 Adenopatías de la cadena interna homolateral.

Clasificación patológica

pNx Ganglios regionales indeterminados (removidos previamente o no extirpados).

SEMILOGIA Y EXAMEN DE LA PACIENTE

pN0	Ganglios axilares sin metástasis.
pN1	Metástasis en ganglios axilares homolaterales.
pN1a	Micrometástasis (ninguna mayor 0,2 cm).
pN1b	Metástasis mayor de 0,2 cm.
pN1bi	Metástasis en 1 a 3 ganglios mayores de 0,2 cm pero menores de 2 cm.
pN1bii	Metástasis en 4 o más ganglios mayores de 0,2 cm pero menores de 2 cm.
pN1biii	Metástasis ganglionar menor de 2 cm pero con ruptura capsular.
pN1biv	Metástasis ganglionar mayor de 2 cm.
pN2	Metástasis en ganglios axilares homolaterales fijos entre sí o a otras estructuras.
pN3	Metástasis en ganglios homolaterales de la cadena mamaria interna.

Clasificación del M

- Mx No puede determinarse metástasis a distancia.
 M0 Sin metástasis a distancia.
 M1 Metástasis a distancia (incluye metástasis a ganglios supraclaviculares homolaterales).

Clasificación de G: Grado histológico

- G x Grado de diferenciación indeterminado.
 G 1 Bien diferenciado.
 G 2 Moderadamente diferenciado.
 G 3 Pobremente diferenciado.
 G 4 Indiferenciado.

Correlación entre la Clasificación Clínica T.N.M. y la Clasificación por Estadios

Estadio

0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIa	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIb	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T0	N2	M0
IIIa	T2	N2	M0
	T3	N1 N2	M0
	T4	cualquier N	M0
IIIb	cualquier T	N3	M0
	cualquier T	cualquier N	M1
IV			

En todas las pacientes portadoras de una lesión susceptible de tratarse de un carcinoma se deberá efectuar un minucioso examen clínico, complementado con el uso de distintos medios instrumentales, a fin de certificar o descartar el diagnóstico de carcinoma y en el caso de confirmarse éste, delimitar exactamente su estadio clínico evolutivo para su correcto tratamiento.

Es importante destacar que el control sugerido de la población femenina sana, detecta lesiones no clínicas, en cuyo caso también deben adoptarse todos los procedimientos para el diagnóstico correcto.

Examen clínico

Comprende la anamnesis y una cuidadosa semiología física.

1. Anamnesis. Debe ser lo más detallada posible. Son de tener en cuenta:

- a) **Antecedentes familiares.** Como se ha visto, las enfermas que padecen de cáncer de mama tienen con frecuencia antecedentes de esa patología en su familia (madre, hermanas, tíos, etc.).
- b) **Antecedentes personales.** Son de importancia:
 - La edad: es más frecuente entre los 40 y 60 años, si bien el carcinoma de la mama puede observarse a cualquier edad.
 - El antecedente de haber sufrido cáncer de mama.
 - La referencia de mastopatías preexistentes, cuya concomitancia con el cáncer es posible (hiperplasia lobulillar o ductal atípica, o lesiones proliferativas diagnosticadas por biopsia previa).
 - Los antecedentes ginecológicos, especialmente menarca precoz (< 11 años) y meno-pausia tardía (> 55 años).
 - Los antecedentes obstétricos: nuliparidad, primer embarazo a término luego de los 30 años.
 - Aumento de peso, obesidad en la postmenopausia.
 - Terapia de reemplazo hormonal.
 - Abuso de alcohol, exposición a radiación ionizante.
 - Susceptibilidad genética por la presencia del Gen BRCA1 y 2.

2. Semiología física. La paciente consulta por diversos motivos, de los cuales el más frecuente y de mayor jerarquía clínica es *la presencia de un tumor unilateral o bilateral*. Su descubrimiento es *casi siempre accidental*: lo hace la mujer afectada al higienizarse, bañarse, etc., y otras veces por el autoexamen, cuya práctica es cada día más difundida.

Como ya ha sido señalado, el avance del diagnóstico por imágenes (ultrasonografía, mamografía) permite detectar lesiones mamarias no clínicas; aun en estos casos no debe obviarse el examen clínico.

Siguen en orden de frecuencia al tumor la retracción del pezón o de la aréola, el derrame por el pezón, alteraciones en la piel de la mama (ulceración, eritema, retracción), adenopatía axilar, etcétera.

El conocimiento de los síntomas en sus etapas iniciales contribuye al diagnóstico precoz y, por lo tanto, a mayores posibilidades de curación.

Características clínicas del tumor

a) *Localización.* La mama derecha y la izquierda son afectadas con una frecuencia casi igual. El cuadrante superoexterno es la zona mamaria donde se asienta más del 40% de los carcinomas.

b) *Tamaño.* Desde el comienzo de su desarrollo hasta que adquiere un diámetro de aproximadamente 5 mm *no es perceptible a la palpación*; es decir que cursa en una etapa preclínica. El volumen de la neoplasia en el momento del examen oscila dentro de límites muy amplios, desde el pequeño, de algo más de 5 mm, hasta el que ocupa casi toda la mama. Las dimensiones del proceso deben ser expresadas en centímetros, pero se tendrá en cuenta que se refieren al tamaño clínico, el cual es muchas veces superior en 2-3 cm al tamaño real del tumor por el espesor de la piel y los tejidos interpuestos.

c) *Forma.* Es poco definida, *muy irregular*, aunque puede ser esférica u ovoide.

d) *Superficie.* Como consecuencia de su carácter infiltrante, la superficie suele ser *irregular y mal delimitada*, a veces con límites difusos e indistinguibles del tejido glandular.

e) *Consistencia.* Por lo general son tumores de consistencia dura, "*leñosa*", pero ésta puede variar según la localización, su estructura histopatológica y la reacción del tejido peritumoral.

f) *Movilidad y fijación.* El cáncer reemplaza al tejido mamario normal y como es de menor volumen que el parénquima glandular reemplazado, se pone en evidencia por una depresión más que por un abultamiento tumoral; esta característica es de gran importancia para el diagnóstico diferencial de benignidad o malignidad.

El tumor benigno puede ser desplazado dentro de la glándula, a veces en todas las direcciones, mientras que el tumor maligno sólo es movilizado juntamente con la glándula.

La retracción provocada del pezón (signo de Benzadon), cuando se presenta como único signo y sin tumor palpable, es un índice *precoz* de lesión maligna. Diversas maniobras que ya fueron expuestas ponen de manifiesto las adherencias del tumor a la piel o al tejido celuloadiposo.

g) *Derrame por el pezón.* El examen semiológico

permitirá comprobar la existencia o no de un derrame por el pezón, tanto espontáneo como producido al comprimir suavemente la glándula en forma ordenada. En caso positivo, se considerarán su cantidad, el aspecto sanguinolento o de otro tipo, la salida de uno o varios poros galactóforos, así como su ocurrencia en una o ambas mamas.

El examen físico de la mama debe completarse con un *cuidadoso examen de las regiones axilar y supraclavicular* de ambos lados en busca de posibles adenopatías.

Se recordará que, salvo excepciones, *el cáncer no duele* y que es uno de los procesos mamarios *menos molesto en las primeras etapas de su desarrollo*.

METODOS INSTRUMENTALES PARA EL ESTUDIO

La aplicación de distintos métodos complementarios es necesaria para completar o profundizar la presentación clínica de carcinoma (mamografía, ultrasonografía, citología, etc.), para certificarla (biopsia), para conocer la posible hormonodependencia del tumor (estudio de los receptores hormonales), para conocer la agresividad del tumor (PCNA, Ki 67, P53, etcétera).

a) Mamografía

En décadas previas a la introducción de la mamografía, sólo el examen físico revelaba datos para indicar una biopsia de mama. El carcinoma *in situ* representaba sólo un 3% del cáncer de mama, ya que se manifestaba por tumor palpable. En la actualidad el uso de la mamografía permite detectar carcinomas *in situ* o invasor subclínico en porcentajes que se aproximan al 25 %, siendo la mayoría menores de 1 cm.

Signos mamográficos primarios

Las imágenes más significativas de carcinoma son:

- "Masa" o densificación vista por lo menos en 2 incidencias.
- La forma puede ser redondeada, oval, lobulada, irregular, o distorsión de la arquitectura.
- Los márgenes mal definidos, espiculados o irregulares.
- Si bien las masas pueden ser circunscriptas, aquellas estelares o espiculadas son más características de cáncer. Estas imágenes pueden presentarse solas o con microcalcificaciones.
- Diferencia entre el tamaño clínico y real del tumor (imagen radiológica de menor tamaño que el tumor).
- Microcalcificaciones agrupadas, irregulares, heterogéneas, numerosas, en área pequeña, de

- diferente densidad, son de alta sospecha de cáncer. El cáncer ductal *in situ* de alto grado nuclear con necrosis (comedocarcinoma) se presenta con microcalcificaciones irregulares, lineales, pleomórficas, a diferencia del cáncer ductal *in situ* cribiforme o micropapilar que se presenta con microcalcificaciones redondeadas, monomórficas, rara vez lineales.
- Retracción o infiltración de los tejidos vecinos al tumor.
- Espesamiento de la piel o retracción de la piel o del pezón.

Signos mamográficos secundarios

Podemos mencionar dilatación ductal, distorsión arquitectural, asimetría de distribución y desarrollo de densidades. Para una correcta interpretación de estas imágenes, es necesario tener en cuenta si hubo intervenciones quirúrgicas sobre la mama, ya que existen imágenes postquirúrgicas que pueden simular patología.

b) Ultrasonografía

El avance tecnológico permite usar ecógrafos de alta resolución con trasductores de alta frecuencia no inferior a 7,5 MHz.

Signos primarios

- El carcinoma de mama presenta generalmente en la imagen ultrasónica, una imagen irregular o indefinida.
- La ecoestructura interna es variable, siendo en general hipoeicos ya que absorben los ecos.
- Los carcinomas mamarios debido a su celularidad y componente conectivo producen una marcada absorción del sonido, que se manifiesta como una atenuación sónica detrás del nódulo o sombra acústica posterior (signo de la chimenea), que al igual que el nódulo es heterogéneo.

Signos secundarios

Se observan en tumores grandes y sólo tienen valor para confirmar el diagnóstico:

- Dilatación ductal, engrosamiento de la piel, dilatación venosa y/o linfática.

c) Citología

Puede realizarse el estudio citológico de derrames por el pezón, de líquidos de punción aspirativa de nódulos sólidos; su técnica y su valor ya han sido analizados.

d) Biopsia

Es el único método que da la certificación del diagnóstico de carcinoma y es imprescindible antes

de instituir cualquier forma de tratamiento; su técnica y modalidades ya fueron descriptas.

FACTORES PRONOSTICOS EN EL CANCER DE MAMA

El conocimiento de los factores pronósticos aporta datos sobre el comportamiento biológico del tumor, así como también permite establecer una estrategia de tratamiento.

Podemos subdividir para una mejor comprensión a los factores pronósticos en:

- Clinicos.
- Anatomopatológicos.
- Crecimiento tumoral.
- Histomoleculares.

a) Clínicos

La edad de la paciente tiene importancia ya que constituye un factor pronóstico independiente de alto riesgo. El cáncer de mama en mujeres jóvenes se asocian con alto grado nuclear, alto índice mitótico, fase S elevada, invasión ganglionar y receptores hormonales negativos, que están asociados a cáncer de mal pronóstico.

b) Anatomopatológicos

Los factores anatomopatológicos más importantes son: tamaño tumoral, grado tumoral, estado de la axila.

Existe una relación directa entre el tamaño del tumor y la sobrevida de la paciente. El tamaño del tumor es el anatomopatológico.

El grado tumoral surge al evaluar el grado de diferenciación, el grado nuclear y el índice mitótico.

Invasión ganglionar. El grado de compromiso de los ganglios axilares es el factor pronóstico más importante para establecer un pronóstico y la conducta posterior.

Las pacientes con axila negativa tienen una sobrevida libre de enfermedad de 80%-90% a cinco años. Debe reconocerse si hay metástasis micro o macroscópica, invasión de la cápsula y cantidad de ganglios comprometidos.

Para una correcta estadificación se establecen subgrupos de pronóstico:

- Ganglios negativos.
- 1 a 3 ganglios positivos.
- 4 a 10 ganglios positivos.
- Más de 10 ganglios positivos.

c) Crecimiento tumoral

Existen posibilidades técnicas de medir la fase de proliferación que nos indica la velocidad de crecimiento y agresividad de un tumor.

El ciclo celular abarca cuatro fases:

- 1) Postmitótica (G1), durante la cual la célula prepara para la siguiente fase de síntesis de DNA.
- 2) Síntesis de DNA (S).
- 3) Premitótica (G2).
- 4) De mitosis (M).

La proliferación celular se expresa como el porcentaje de células neoplásicas que son inmunomarcadas.

Formas de estudio de la proliferación celular

Método	Tejido	Fase del ciclo
Mitosis	Fijado	M
Índice de marcación con timidina (TLI)	Fresco	S
Bromo-desoxiuridina (BrDU)	Fijado	S
Citometría de flujo	Fresco/Fijado	G0/G1, G2/M, S
Regiones organizadoras Nucleares (AgNOR)	Fijado	G1
Ki 67	Congelado	G1, S, G2
PCNA	Fijado	G1, S, G2
DNA polimerasa alfa	Congelado	G1, S, G2, M

Si bien hubo un avance en el conocimiento de los factores pronósticos, hay consenso acerca de que los factores clínicos, anatomo-patológicos y receptores hormonales son suficientes para establecer un pronóstico y diseñar una terapéutica para el cáncer de mama.

d) Factores histomoleculares

Existen numerosos factores que predicen el comportamiento biológico de un tumor, así como también la respuesta al tratamiento. Mencionamos entre ellos:

- Oncogen her-2/neu.
- Antioncogen her-2/neu.
- Factor de crecimiento epidérmico.
- NM23.
- pS2.
- Receptor de factor de crecimiento de la insulina (IGF).
- Factores relacionados con la angiogénesis, etc.

Los hallazgos y resultados clínicos, en algunos de estos factores, son contradictorios. Por esta razón sólo serán desarrollados en este capítulo los considerados internacionalmente como más importantes.

Éstos son:

- Receptores hormonales.
- Oncogen her-2/neu.
- Antioncogen p53.

Receptores hormonales

El valor de los receptores hormonales como factor pronóstico único o independiente es limitado y es más útil si se realiza junto con otros biomarcadores.

Cuando se evalúa el rol de los receptores de estrógeno y progesterona en el cáncer de mama, se obtienen dos consideraciones importantes:

- La ausencia de receptores de estrógeno y progesterona es un factor de mal pronóstico.
- La presencia de estos receptores predecirán una buena respuesta a la terapia endocrina.

Los tumores que son receptores de estrógeno (RE) y de progesterona (RP) positivo son más diferenciados, diploides y de menor grado de proliferación que los tumores que son RE y RP negativos.

Siendo de mayor importancia su valor predictivo de respuesta a la terapia hormonal y sobre todo el receptor de progesterona. Su positividad indicaría la indeminidad del receptor de estrógeno, debido a que el RP es producto de la acción del RE. Se ha observado una respuesta del 70% a la terapéutica hormonal en tumores con RE y RP positivos y también hay una correlación entre la respuesta y el valor cuantitativo de los receptores.

Oncogen her-2/neu

Esta proteína de 185 kDa es producto del oncogen localizado en el cromosoma 17q21 y transcripto en un mRNA de 4,5 kb. Se lo denomina también c-erb B2.

Posee las siguientes características:

- Se encuentra sobreexpresado en el 20 a 30% de los carcinomas mamarios y también se lo halla aumentado en los carcinomas de ovario, endometrio, pulmón y páncreas.
- En los carcinomas ductales *in situ* se encuentra sobreexpresado en la variedad comedocarcinoma o de alto grado nuclear y no en los micropapilares y cribiformes.
- En los carcinomas invasores su sobreexpresión se correlaciona con un alto grado histológico y ganglios positivos, pero no con la edad y el estado menopáusico.
- Es predictivo de corta sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global en pacientes con ganglios positivos.
- No está confirmado su valor en pacientes con ganglios negativos.
- Estudios recientes sugieren que el her-2/neu tiene relación con resistencia a ciertos agentes quimioterápicos como el esquema CMF. Se prefiere usar regímenes con antraciclinas en pacientes que presenten sobreexpresión del her-2/neu.

Para el cáncer de mama metastásico que sobreexpresa la proteína her2neu, es ya utilizado un anticuerpo monoclonal anti-her (Her-

ceptin R, Trastuzumab, Anticuerpo Monoclonal Anti-Her), que constituye una nueva opción biológica específica.

Los estudios realizados hasta ahora muestran una mejoría en la sobrevida y que es efectivo tanto en monoterapia como en combinación con otros fármacos.

Antioncogen p53

El gen p53 se localiza en el cromosoma 17 (p 13) y codifica una fosfoproteína de localización nuclear, de 53.000 daltons, que funciona normalmente como un antioncogen. La forma mutante se acumula dentro de los núcleos de las células tumorales y puede ser visualizada por inmunohistoquímica.

INVESTIGACION DE LESIONES METASTASICAS

En cáncer de mama, estadios I y II con pacientes asintomáticas, la posibilidad de detectar enfermedad metastásica es del 1 al 3% este porcentaje incluye un 50% de falsos positivos (artrosis, osteoporosis, secuelas de fracturas, quistes, adenomas y angiomas hepáticos).

Hay centros donde se incorpora la ecografía hepática y centellograma óseo total por Cámara Gamma a la rutina prequirúrgica, es con la finalidad de contar con una investigación basal, para luego comparar con los estudios obtenidos durante el seguimiento de la enfermedad al aparecer síntomas sospechosos de metástasis.

Localizaciones metastásicas más frecuentes:

- Sistema óseo: 50%.
- Unidad pleuropulmonar: 35%.
- Unidad hepática: 30%.
- Complejo dérmico: 25%.
- Sistema nervioso central: 6%.

Las investigaciones para descartar lesiones secundarias en la etapa preoperatoria se realizan para los cuatro estadios, si el paciente presenta síntomas o signos específicos. De lo contrario sólo está normatizado para estadios III y IV aun en ausencia de sintomatología.

TRATAMIENTO

Evolución y estado actual del tratamiento locorregional del cáncer de mama

El cáncer de mama fue y sigue siendo una de las neoplasias que mayor interés despierta en el oncólogo, ya sea éste clínico, radioterapeuta, cirujano, etc.; no sólo por su frecuencia, sino además por sus caracteres biológicos, que se presentan como motivo útil para la investigación clínica.

Tiempo atrás, cuando el mastólogo sólo se refería en términos de sobrevida expresada en cifras sin significado individual, las posibilidades terapéuticas conservadoras eran desecharadas por completo, considerándose casi como un acto de mala praxis. Con el avance de la técnica y las necesidades humanísticas de la medicina, el concepto de salud cambió, integrando el bienestar psíquico, físico y social, es decir, el concepto de totalidad del hombre. Este profundo cambio llegó al campo de la oncología, adquiriendo realce no sólo el tiempo de sobrevida, sino además la calidad de la misma, dando origen a los esfuerzos para lograr los máximos beneficios con las menores agresiones terapéuticas.

Con anterioridad a 1860 se trataba el cáncer de mama mediante la mastectomía simple, pero desde esa fecha surge un concepto diferente y es el extender la cirugía hacia las zonas subyacentes, sobre todo a las que permiten su drenaje linfático; por supuesto, la axila comenzaba a ser el objetivo terapéutico inmediato.

El desarrollo de la mastectomía radical por Halsted en 1894 marcó un hito trascendente. La terapia aceptada estaba basada en la propagación del cáncer a través de los ganglios linfáticos y en continuidad o por medio de los planos de superficie de las fascias; prevalecía el concepto de *enfermedad local*. Sustentado en esta teoría, Halsted propuso la extirpación de amplias zonas de piel, tejido celular subcutáneo y fascias musculares, juntamente con amplia exéresis de ambos pectorales, parte del recto anterior del abdomen, serrato mayor, subescapular y parte del dorsal ancho, con una linfadenectomía axilar completa.

Los conceptos basados únicamente en consideraciones anatómicas persistieron aproximadamente hasta 1950. Con el advenimiento de mejoras anestésicas, corrección de trastornos fisiológicos, transfusiones sanguíneas, plásticas cutáneas, etc., comenzó a instaurarse la denominada *cirugía superradical*. En 1948, Margottini y Bucalossi preconizaron la extirpación de la cadena mammaaria interna y Wangenstein, la exéresis de todos los ganglios mediastinales. Otro ejemplo de estas propuestas lo realizó Urban en 1951, con una técnica quirúrgica consistente en la ablación de las tres cuartas partes del esternón y porción anterior de la primera a la quinta costilla, con resección en bloque de la pleura parietal, agregado a la clásica mastectomía radical. Por último y como una reafirmación de una marcada tendencia puramente anatómista, Prudente, en 1951, propuso la amputación inter-escápulo-mamotoráctica, en casos con adenopatías axilares fijas y/o adenopatías supraclaviculares móviles.

Lo real fue que ninguna de las técnicas denominadas como *mastectomía radical extendida* pudo demostrar un significativo progreso en los resultados finales, comparado con la mastectomía radical

clásica, teniendo por el contrario, una alta morbi-mortalidad, con un 12,5% de mortalidad en el posoperatorio inmediato.

A fines de la década del '40 surgieron una serie de publicaciones que sostenían, para casos seleccionados, la extirpación mamaria y del músculo pectoral menor, incluyéndolo dentro del sistema clavi-péctoro-axilar, con la conservación del pectoral mayor.

Si bien es difícil determinar con precisión al verdadero precursor de esta técnica operatoria, ya que las publicaciones incluyen fechas de iniciación realmente disímiles, no queda duda que casi con seguridad, los pioneros de esta modalidad quirúrgica fueron Merola, Patey y Dyson. Merola sostenía que podía ser tomada como una operación de elección en casos de mal estado general o de edad avanzada; Patey y Dyson, por el contrario, la consideraban como una cirugía que obtenía los mismos beneficios curativos que la mastectomía radical clásica, con disminución de las secuelas funcionales postquirúrgicas.

En el año 1965, Madden publicó la mastectomía con conservación de ambos músculos pectorales, que lograba mejores resultados estéticos y funcionales y los mismos beneficios curativos que la operación de Halsted. Los primeros intentos curativos con la conservación de la mama se remontan a la década del '40. Mustakallio, un radioterapeuta de Helsinki, y Baclese, en la Fundación Curie, fueron los primeros en informar que la extirpación local y posterior radioterapia lograba la misma sobrevida que la obtenida con la mastectomía radical.

Entrando en la década del '70, los autores que ofrecían una mayor resistencia al uso rutinario de las mastectomías radicales se multiplicaron en proporción geométrica. Así es como podemos mencionar, entre otros, los trabajos de Wise, Crile, Fischer, etc., todos con mastectomías parciales con o sin linfadenectomía y posterior radioterapia; o bien las publicaciones francesas de Bataïni o Pierquin, con resultados equivalentes a los quirúrgicos en pacientes tratadas exclusivamente con radioterapia. Dicho de otra manera, se estaba demostrando que ninguna de las distintas terapéuticas locales alcanzaba un impacto trascendente en la sobrevida final.

Le cabe a Umberto Veronesi, del Instituto de Tumores de Milán, la demostración concluyente, prospectiva y randomizada, de que el tratamiento conservador ofrecía las mismas curvas de sobrevida libre de enfermedad y recidivas locales que la operación de Halsted. Otro de los centros de marcada experiencia fue el Instituto de Cáncer de Marsella, con las publicaciones de Spitalier y Amalric. Sus conceptos y conclusiones sirvieron de guía y permitieron la definición y elección de una postura en la oncología mamaria, para muchos centros quirúrgicos de nuestro país.

Habiendo aceptado que existen diversas modali-

dades conservadoras, debemos argumentar el motivo de nuestra elección de forma de aplicación del mismo. Este se basa en respeto a ultranza de los cuatro requisitos para nosotros trascendentales:

- 1) Obtener el máximo de control local.
- 2) Obtener el máximo de información sobre el estadio real de la enfermedad.
- 3) Realizar la mínima mutilación.
- 4) Obtener el mayor beneficio estético y psicológico.

1) Máximo control local

El control local más efectivo se logra con la combinación de un procedimiento quirúrgico y radiante adecuado.

Tratamiento quirúrgico del tumor

La diversidad terminológica ha creado una confusión conceptual, produciendo grandes problemas de comunicación que se evidencian en la gran cantidad de términos empleados, entre los que se incluyen lumpectomía, escisión local, amplia escisión local, resección segmentaria, cuadrantectomía, hemimastectomía, mastectomía parcial, tumorectomía amplia, tumorectomía con tejido periférico sano o margen de seguridad, etc., siendo aplicados tanto para explicar procedimientos quirúrgicos semejantes, como para diferenciar los mismos.

Consideraremos utilizables tres términos:

- A) Biopsia incisional: indica la extirpación de sólo una parte del tumor, dejando el resto dentro de la mama.
- B) Tumorectomía amplia: indica la extirpación del tumor macroscópicamente evidente con tejido peritumoral de 2 ó 3 cm, macroscópicamente sano.
- C) Cuadrantectomía: indica la extirpación del cuadrante donde se asienta el tumor.
- A) Biopsia incisional. La biopsia incisional o la punición biopsia seguida de tratamiento radiante demostró no ser el procedimiento más adecuado, dado que la persistencia tumoral es muy frecuente. En la actualidad no se utiliza.
- B) Tumorectomía amplia. La extirpación de la totalidad macroscópica del tumor con tejido circundante macroscópicamente sano de 2 o 3 cm, asociado a tratamiento radiante, es una de las formas más empleadas.
- C) Cuadrantectomía. Es otra de las formas empleadas, pretendiéndose con ella extirpar el cuadrante completo donde asienta el tumor. Con asociación de tratamiento radiante controla en forma satisfactoria la enfermedad local.

Tratamiento radiante

Éste es esencial, dado que sin él no se logra un control adecuado de la enfermedad, puesto que aún exirmando la totalidad del tumor, el índice de recidiva es muy alto.

Lo habitual es irradiar el volumen mamario con una técnica isocéntrica, mediante dos campos tangenciales. Pude utilizarse Co 60 y en las mamas grandes, fotones de 6 MeV.

La dosis para el volumen mamario es de 46-50 Gy (1,8-2 Gy por día), lo cual se considera suficiente para esterilizar la enfermedad microscópica.

Con respecto a la dosis de refuerzo a nivel del lecho tumoral (boost), persiste una controversia en la literatura internacional. Existen trabajos que mencionan una disminución significativa de las recidivas locales con el empleo de la sobredosis en la zona donde se localizaba el tumor, mientras que otros demuestran su ineffectividad. En esto también debe considerarse el margen de tejido sano con el que se reabrió la exérésis del tumor. La dosis habitual del boost, cuando se realiza, es de 16 a 20 Gy.

Cuando los ganglios axilares son negativos no está indicada la irradiación axilar. Tampoco se irradia si el vaciamiento axilar fue completo (aun cuando los ganglios estén invadidos).

La toxicidad por la aplicación de la radioterapia depende principalmente de la intensidad de la dosis, de la técnica empleada y de la extensión del volumen irradiado.

2) Máxima información sobre el estadio real de la enfermedad

Son conocidas las dificultades y limitaciones para poder determinar con exactitud la extensión de la enfermedad local y sistémica.

La tumorrectomía con resección de tejido periférico y linfadenectomía axilar homolateral, es considerada un método óptimo para obtener el máximo de información del estadio de la enfermedad, con un mínimo de mutilación, permitiéndose determinar el pronóstico y las posibilidades terapéuticas complementarias.

3) Obtener el mínimo de mutilación

Con las distintas modalidades quirúrgicas adoptadas, para lograr la mínima mutilación con la máxima información, se debería conservar ambos pectorales, el nervio de Charles Bell o del serrato mayor, la vascularización e inervación del músculo dorsal ancho, así como también la vascularización e inervación de ambos pectorales, ya que sería paradójico tratar de ser conservador dejando como secuela una escápula flaca o atrofia muscular, cuando éstas se pueden evitar utilizando una técnica adecuada.

4) Obtener el mayor beneficio estético y psicológico

La experiencia clínica demuestra el impacto emocional que desencadena cualquier tipo de intervención quirúrgica sobre la mama. El estado de bienestar físico, psíquico y social debe ser tenido en cuenta sin interferir en el cumplimiento de las premisas anteriormente citadas.

INDICACIONES DEL TRATAMIENTO CONSERVADOR

La posibilidad de aplicar un tratamiento conservador no debe ser valorada en razón sólo del tamaño tumoral, si bien este factor pronóstico es importante en relación a la recidiva local; la decisión de realizar un tratamiento quirúrgico conservador se basa en la relación que existe entre el volumen tumoral y el volumen de la mama.

En aquellos casos en que no se cumple este requisito está indicado realizar una mastectomía radical modificada, es decir aquella que deja los dos pectorales.

Cabe mencionar que ante casos de discordancia de volumen tumoral-volumen mamario, sobretodo en mujeres jóvenes, es posible la utilización de quimioterapia neoadyuvante (previa a la cirugía), con el fin de reducir el tamaño del tumor y permitir la factibilidad quirúrgica en forma conservadora.

CONTRAINDICACIONES DEL TRATAMIENTO CONSERVADOR

Absolutas

- Primera mitad del embarazo por la irradiación al feto.
- Dos o más tumores en cuadrantes diferentes (multifocalidad clínica o mamográfica).
- Historia de radioterapia anterior de la mama.
- Imposibilidad de control médico y/o acceso a realizar radioterapia.

Relativas

- Tumores grandes en relación al tamaño mamario.
- Enfermedades del colágeno.
- Tumor que compromete axila y pezón.

ELECCIÓN DE LAS INCISIONES EN EL TRATAMIENTO CONSERVADOR

Podemos concluir en algunos conceptos que hacen a la elección de las incisiones sobre la mama, para la realización de la tumorrectomía.

Se debe pensar que además se realiza una linfadenectomía axilar dejando una superficie cruenta que

al cicatrizar tendrá tendencia a llevar a la mama hacia ese punto, que se comporta como fijo, siendo ésta el elemento móvil.

Partiendo de dicha premisa que creemos fundamental, cuando se realiza la tumorrectomía se deben tener en cuenta los siguientes conceptos:

- 1) Las incisiones de la tumorrectomía y la linfadenectomía no deben ser paralelas, cuando la primera se localiza en los cuadrantes externos, dado que los efectos cicatrizales se suman produciendo desviaciones de la mama hacia la zona axilar.
- 2) Si el tumor asienta en los cuadrantes internos, no existe inconveniente en el paralelismo incisional, dado que los efectos cicatrizales se contraponen.
- 3) Se debe evitar la realización de la linfadenectomía por la prolongación de la incisión de la tumorrectomía, puesto que los fenómenos de retracción se suman, provocando deformación de orientación de la mama.
- 4) Se puede realizar una única incisión para la tumorrectomía y la linfadenectomía sólo cuando ambas se continúan en líneas rectas y son paralelas al borde del pectoral mayor, siempre que la incisión esté por debajo de éste y no lo cruce en ningún punto.
- 5) Se deben emplear dos incisiones diferentes y no paralelas aun cuando esto, en el acto operatorio, no parezca lo más apropiado.
- 6) La incisión periareolar sólo es aconsejable en casos de tumores muy pequeños y localizados debajo de la zona a incidir.
- 7) Las incisiones arciformes producen generalmente desviaciones de areola y pezón hacia ella, en especial cuando se realizan en los cuadrantes superiores. Sólo son recomendables en tumores muy pequeños, siempre teniendo en cuenta la relación del volumen tumor-mama.
- 8) La incisión radiada es de elección en la mayoría de los casos, porque permite conservar la forma mamaria y evitar desviaciones de areola y pezón, aun cuando el volumen a extirpar sea grande.
- 9) En los casos en que el tumor se encuentre en la zona central, recurrimos a la incisión transversa transareola-pezón de Moguilevsky.

COMPLICACIONES Y SECUELAS DEL TRATAMIENTO CONSERVADOR

Complicaciones quirúrgicas

Las complicaciones quirúrgicas son las más fáciles de evitar, dado que eligiendo una incisión sobre la mama para cada caso en particular y respetando los principios de la cirugía, se subsanan la mayoría de los inconvenientes.

Dehisencias

Sabemos que la causa más común de dehiscencia es la sutura a tensión y la mala vascularización de los colgajos, fenómenos de no rara observación en las mastectomías y que no deberían existir en el tratamiento conservador, pero si la mama es pesada y pendula, ejercerá sobre la zona de linfadenectomía una tracción que produce el mismo efecto nocivo que las suturas a tensión.

Para evitar la dehiscencia en la zona de la linfadenectomía es aconsejable la utilización de un corpiño en el postoperatorio inmediato.

La dehiscencia en la zona de la tumorrectomía se produce generalmente por colección hemática en el postoperatorio inmediato.

Es menester considerar al ésfacelo y la dehiscencia una complicación importante, no por ella en sí misma, sino porque retrasa la aplicación del tratamiento actínico, además de producir el cierre por segunda que originará grandes alteraciones cicatrizales, en desmedro del beneficio estético y dificultando el seguimiento clínico y radiológico.

Alteraciones funcionales

Movilización del brazo:

En general no existen inconvenientes en la movilización del miembro superior, cuando se respetan ambos músculos pectorales y su correspondiente vascularización e inervación.

Escápula alata:

La conservación del nervio serrato mayor (Charles Bell) evita la aparición de esta secuela, pudiendo en algunas circunstancias aparecer en forma transitoria en el postoperatorio, debido al maniobrero del nervio durante la operación.

Generalmente la deformación dura entre 10 y 30 días.

Complicaciones del tratamiento radiante

Si bien se pueden evitar las complicaciones empleando la mínima dosis necesaria en los menores campos posibles, otras dependen de las respuestas individuales de las pacientes.

Podemos considerar:

A) **Edema cutáneo:** en todos los casos existe un edema cutáneo postirradiación, generalmente de toda la mama, pero de poca importancia. Puede también la radioterapia producir radiodermitis, con aumento del volumen mamario y edema cutáneo y expresarse como seudopiel de naranja, semejando el cuadro del carcinoma inflamatorio de la mama.

B) **Retracción del pezón:** puede observarse esta complicación luego de completar la radioterapia.

- C) Retracción mamaria: la radioterapia puede disminuir el volumen de la mama con variaciones en su grado de retracción mamaria.
- D) Alteraciones cutáneas: las telangiectasias raramente aparecen como hechos aislados, indicando generalmente la zona de mayor injuria actínica. Cuando se extienden en toda la superficie son premonitorias de la retracción del órgano. Se debe ser cuidadoso en la indicación de biopsias de mama, en estos casos por la tendencia a la necrosis, fistulas cutáneas, fibrosis y retracción. La reacción erisipelatoide con la formación de múltiples zonas de densidad aumentada que asemejan recidivas cutáneas, es infrecuente; clínicamente se acompaña de calor local y dolor. Se trata con corticoides y analgésicos, desaparece en poco tiempo, pero deja como secuela una evidente reducción del volumen mamario y aumento de la consistencia.
- E) Linfedema braquial (ver Linfedema).
- F) Dolor mamario: la mayoría de las pacientes refieren algias mamarias de distinta intensidad como consecuencia del tratamiento radiante.

ROL DE LA MASTECTOMIA EN EL TRATAMIENTO PRIMARIO DEL CÁNCER DE MAMA

La mastectomía continúa siendo una opción viable cuando existen contraindicaciones del tratamiento conservador.

Existen varias técnicas de mastectomia:

La mastectomía radical clásica (Halsted), con resección de los músculos pectorales y linfadenectomía axilar completa. Ha perdido vigencia y sólo puede aceptarse en caso de tumores con amplio compromiso del músculo pectoral mayor.

Las dos técnicas de mastectomía radical modificada son: la de Patey-Merola, que extirpa el pectoral menor y preserva el mayor y la operación de Madden, que conserva ambos pectorales. Ambas técnicas ya fueron mencionadas en el ítem de evolución y estado actual del tratamiento del cáncer de mama y son las empleadas usualmente cuando la indicación terapéutica es la mastectomía, muy especialmente la técnica de Madden, con la conservación en lo concerniente a la linfadenectomía, de los mismos elementos vascúlo-nerviosos referidos en la técnica del tratamiento conservador. La mastectomía simple o total (extirpación exclusiva de la mama) es un procedimiento empleado con fines de toilette quirúrgico, especialmente en el caso de las pacientes más jóvenes.

RECONSTRUCCIÓN MAMARIA

La reconstrucción mamaria constituye una opción para aquellas pacientes tratadas con mastectomía. La

indicación puede ser inmediata, en el acto operatorio; o tardía, meses o años luego del tratamiento primario.

- Varios procedimientos pueden ser utilizados:
- 1) Prótesis de siliconas con localización subpectoral.
 - 2) Si la piel no es suficiente, se puede emplear un expander para luego colocar la prótesis.
 - 3) Empleo de colgajos miocutáneos del recto anterior del abdomen.

SEGUIMIENTO PROGRAMADO DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA

A la identificación de las alternativas de la historia natural de la enfermedad, su diagnóstico y tratamiento se le agrega el seguimiento postquirúrgico.

Objetivos

- 1) Detección de complicaciones quirúrgicas, radiantes, etcétera.
- 2) Diagnóstico de recidivas locales, metástasis a distancia.
- 3) Mejorar la calidad de vida.

La estrategia del seguimiento deberá tener normas, tanto para la frecuencia del examen clínico como los exámenes del laboratorio y radiológicos y modificarse según los estadios de la enfermedad.

Recidiva local

Un riesgo de los tratamientos conservadores es la recidiva local, que ocurre en un 5-10 % en los primeros 5 años y en un 10-15 % a los 10 años. En la mayoría de los centros se acepta como frecuencia un aumento del 1% anual acumulativo.

Los factores de riesgo que pueden predecir la aparición de una recidiva local son: edad, grado histológico y nuclear, tamaño tumoral, márgenes comprometidos y componente intraductal extensivo.

Ante un diagnóstico de recidiva local, se debe considerar ciertos puntos antes de decidir una conducta, a saber:

- A) Tiempo de aparición (antes o después de los dos años).
- B) Tamaño.
- C) Tipo (parenquimatoso o cutáneo).
- D) Si es única o múltiple.
- E) Presencia o no de microcalcificaciones.

En los casos de recidivas locales de pequeño tamaño, sin componente intraductal extensivo y con tiempo de aparición mayor de dos años del tratamiento primario, podría indicarse una retumorectomía. Es importante el tiempo de la recidiva, dado que casi el 40 % de las pacientes que recidivan en forma inmediata sufren una segunda recaída, por lo que en esos

casos debería plantearse la posibilidad de realizar una mastectomía.

Por último, debe considerarse también la factibilidad de tratamiento sistémico ante las recidivas locales que aparecen antes de los dos años o bien que tengan compromiso cutáneo.

PROBLEMAS INMEDIATOS Y MEDIATOS VINCULADOS CON LA MASTECTOMIA

En la actualidad la muerte imputable a una mastectomía radical modificada es excepcional. Los accidentes graves que pueden presentarse son: abertura de un espacio intercostal con herida de la pleura y herida de la vena axilar.

El posoperatorio inmediato transcurre sin grandes inconvenientes. Es habitual la indicación de antibióticos durante los primeros días, se administran líquidos por boca y a las 24 horas comienza la ingestión de alimentos y el deambular de la paciente.

Las complicaciones en el posoperatorio inmediato se observan con distinta frecuencia y entre ellas mencionamos: colección linfática, hematoma, esfacelo o infección.

Posoperatorio alejado

La recuperación funcional total del miembro superior luego de una intervención quirúrgica no es absoluta en la generalidad de los casos si no se toman recaudos durante la operación y el posoperatorio inmediato (primeras 24 horas). En éste la paciente comienza a realizar ejercicios guiados por el cirujano. Es necesario orientar a la enferma para que no tenga temor al daño sobre la herida operatoria, aunque al mismo tiempo se evitarán los movimientos bruscos que producen dolor. Comprimir y descomprimir una pelota de goma aglomerada entre los dedos fortalece los músculos del antebrazo y de la mano. Esta movilización precoz facilitará la recuperación funcional correcta.

Las causas de la limitación funcional pueden ser varias:

- A) La inmovilización prolongada por mala información médica o por culpa de la paciente que, por temor o dolor, no realiza las indicaciones médicas correctamente.
- B) Como consecuencia de las complicaciones posoperatorias inmediatas se producenbridas cicatrizales.
- C) Las incisiones no convencionales de eje oblicuo que penetran en la axila o en el brazo o las horizontales con excesiva resección de piel limitan la movilidad.

LINFEDEMA SECUNDARIO DEL MIEMBRO SUPERIOR (POSQUIRURGICO)

El sistema linfático braquial se compone de una red de capilares que nace en las papillas dérmicas,

para constituirse en plexos subdérmico y subcutáneo (sistema linfático superficial) y un sistema linfático profundo (bajo la fascia muscular) menos extenso que el primero.

Existe una pobre comunicación entre ambos sistemas, con un flujo que va, en condiciones normales, desde el sistema profundo al superficial.

Ambos sistemas, a nivel de la axila, se interconectan para formar troncos comunes aferentes a los ganglios linfáticos de esta región.

Los vasos linfáticos son la principal ruta de escape para el exceso de fluido intersticial, previniendo el edema.

Probablemente, la función más importante de los vasos linfáticos es la remoción de proteínas y macromoléculas de los tejidos; por lo tanto el edema de causa linfática tiene un alto contenido proteico-macromolecular, que atrae fluidos por un mecanismo osmótico.

El linfedema secundario del miembro superior es una de las complicaciones a largo plazo más displacenteras para la paciente operada de carcinoma de mama, ya que suma a su patología oncológica la utilización de su brazo y peor aún de su mano, además de una condición estética desfavorable, difícil de ser corregida.

La paciente sufrirá hiperalgiesias agudas y crónicas, hiperestesias, pesadez y debilidad del miembro superior; necesitará usar ropas especiales.

El cirujano deberá determinar la causa y en primer lugar habrá de descartar una recidiva axilar o supraclavicular por medio de una exhaustiva palpación de ambas regiones.

Es importante recurrir a la historia clínica de la paciente, en la búsqueda de datos pre, intra y postoperatorios así como también reportes histológicos.

Evolución y eventos patológicos

Durante la disección axilar los vasos linfáticos son resecados, pudiendo ocurrir dos eventualidades en la evolución postoperatoria.

- 1) Ninguna modificación en el volumen braquial.
- 2) Linfedema agudo postoperatorio que generalmente retrograda, aunque puede pasar a un estadio latente, para retornar meses o años más tarde.

Los pacientes que se hallan libres de edema presentan esta condición a expensas de los siguientes factores:

- 1 Regeneración de los vasos linfáticos axilares.
- 2 Circulación colateral competente (principalmente a través del sistema linfático de la vena cefálica y secundariamente hacia la parrilla costal anterior, pared posterolateral del tórax y cuello).
- 3 Número suficiente de anastomosis linfovénosas o apertura de nuevos shunts.

- 4 Incremento en la actividad del sistema macrofágico; este mecanismo celular macrofágico tiene por función la ruptura de cadenas proteicas y además colabora en la remoción de las proteínas extravasadas a través de la fagocitosis. El objetivo perseguido por la terapia farmacológica es referido a este último punto.

De lo expuesto hasta aquí, se puede deducir que el linfedema se produce por la falla en uno o más de los factores antes mencionados.

La traducción clínica de esta secuencia patológica es: (tabla 35-4)

- 1 Aumento del volumen braquial por edema tisular.
- 2 Engrosamiento de la piel y tejido celular subcutáneo, lo que reduce la facilidad con que un pliegue de piel puede ser tomado con dos dedos de la mano (Signo de Stemmer).
- 3 Cambios en la coloración de la piel.
- 4 Piel de naranja (por obstrucción del plexo linfático superficial).
- 5 Signo de Godet.
- 6 Dolor (por edema y fibrosis que comprimen filetes nerviosos y el estado inflamatorio crónico, con liberación de histamina).

- 7 Dificultad en la movilización del miembro superior.
8 Alteraciones tróficas de la piel.

“Elefantiasis” es un término que debe estar restringido a describir las alteraciones groseras de la piel en el linfedema avanzado, donde el exceso de tejido fibroesclerótico puede producir un miembro superior contraído y duro pétreo. También, como consecuencia de esa estasis linfática crónica, es posible observar hiperqueratosis, cambios verrugosos y condilomatosis.

Precisamente porque puede no haber edema cuando la fibrosis es avanzada, fue sugerido en 1985 (X Congreso Internacional de Linfología) que el término linfedema no era completamente apropiado, recomendando el uso del término “disfunción linfostática” (lymphostatic disorder).

Clasificación

El linfedema secundario del miembro superior se puede clasificar según diferentes enfoques en:

- I) Linfedema subjetivo: es el referido por la paciente.

Tabla 35-4. Fisiopatología del linfedema

Incremento en la carga linfática para los linfáticos remanentes

Los linfáticos remanentes se tornan incompetentes

Fibrosis de los linfáticos y del tejido perilinxático

Acumulación protética y de fluidos

Acumulación de productos de degradación

Se reduce la oxigenación tisular

El tejido cicatrizal impide la formación de puentes linfolinfáticos.

Expansión radial de este proceso.

Proteínas y fluidos reemplazados por tejido fibroesclerótico.

Disrupción del proceso de remodelación tisular normal

Linfedema crónico.

ciente y apreciado por la observación del médico.

- 2) Linfedema objetivo: se determina por las mediciones del miembro superior.
- 3) Medición por tomografía computada: muy poco empleado.

Otra clasificación se basa en el momento de su aparición:

- 1) Linfedema temprano: se presenta dentro de los dos o tres primeros meses de la cirugía y es usualmente transitorio; es el resultado de una sobrecarga linfática aguda y generalmente se asocia a complicaciones en la herida.
- 2) Linfedema tardío: ocurre en cualquier momento, luego de seis meses del tratamiento quirúrgico, es de curso gradual y progresivo y resiste varios tipos de tratamiento.

En cuanto a la severidad del linfedema, se han empleado numerosas clasificaciones:

- 1) Diferencias en la circunferencia braquial desde 1,5 hasta 5 cm.
- 2) Diferencias en el volumen braquial desde 20 hasta 40%.

Nosotros nos regimos por la clasificación de Kissin:

- 1) Linfedema moderado: es una diferencia en el volumen braquial total (brazo más antebrazo) de 200 a 500 ml.
- 2) Linfedema severo: diferencia en el volumen braquial total mayor de 500 ml.

Frecuencia

En la literatura se dan cifras que van desde 2,7 a 72%.

La mayor incidencia de linfedema secundario de miembro superior se vio en la era Halstediana, con la mastectomía radical que él preconizaba.

Como era de prever, la frecuencia de aparición ha disminuido con la adopción de técnicas quirúrgicas menos mutilantes, como la mastectomía subradical tipo Merola-Pattey, con conservación de pectoral mayor, o tipo Madden que conserva ambos músculos pectorales.

Se reportan cifras desde 15% con esta última técnica.

Por supuesto, con el advenimiento de la cirugía conservadora de la mama, el tamaño de los brazos linfedematosos de la era Halstediana pasaron a ser hechos anecdóticos.

Profilaxis

Es importante retener que la mejor terapéutica del linfedema es su profilaxis. Ésta comienza en el mo-

mento en que comenzamos a planear el tratamiento, reparando en todos los factores de riesgo.

Por otro lado, la profilaxis continúa con los cuidados postoperatorios y de por vida en los que es obligatorio instruir a la paciente. Enumeraremos una lista de ellos:

- No aplicar inyecciones o transfusiones sanguíneas en el brazo homolateral.
- Medir la presión sanguínea en el otro brazo, evitando todo tipo de compresión del miembro superior.
- No practicar linfoflebografías ni arteriografías sin una clara indicación.
- No biopsiar ganglios o remoción de los mismos sin una clara indicación terapéutica.
- Alertar a la paciente en el peligro de infección de la cutícula y lecho subungueal.
- No manipular objetos pesados o realizar sobreesfuerzos con el miembro superior afectado.
- Evitar la exposición a excesivo calor.
- No usar ropa ajustada al brazo, antebrazo, ni guantes de goma para lavar.
- No acercarse a plantas con espinas.
- Utilizar dedal al coser.
- Aplicarse una base de crema con lanolina para manos, varias veces por día.
- No realizarse masajes vigorosos.
- No mediar con diuréticos o corticoides por tiempo prolongado.
- Al primer signo o síntoma de erisipela consultar de inmediato para iniciar una terapéutica antibiótica apropiada.

Linfangiosarcoma Síndrome de Stewart-Treves

Es la más temible complicación a largo plazo del linfedema secundario del miembro superior no tratado.

El linfangiosarcoma o angiosarcoma asociado a linfedema es un raro tumor maligno derivado de extremidades crónicamente edematosas.

El linfangiosarcoma postmastectomía fue descripto por primera vez por Stewart-Treves en 1948.

La incidencia de este síndrome se ha calculado que representa aproximadamente un 10% de las pacientes con linfedema y se estima que lo padece un 0,3% de las pacientes mastectomizadas.

Puede ocurrir desde 4 a 24 años luego de la mastectomía, con un predominio de 11 a 12 años.

Muchas de esas pacientes no recibieron cobaltoterapia, lo que descarta a ésta como un factor etiológico.

El tumor habitualmente se presenta como una tumefacción localizada en el miembro superior edematoso, lo cual es interpretado por la paciente como consecuencia de un traumatismo.

Rápidamente aparecen nódulos rojo-azulados, los

cuales tienden a ulcerarse y a formar ampollas, diseminándose proximal y distalmente en la extremidad. Las lesiones satélites son comunes.

Histológicamente, está compuesto por células endoteliales atípicas que delimitan espacios vasculares o los rodean a manera de corona.

El diagnóstico clínico diferencial de las lesiones tempranas se plantea con equimosis, granuloma pionero, melanoma maligno y sarcoma de Kaposi. Es muy importante diferenciar las lesiones de metástasis de carcinoma de mama.

El pronóstico de estas pacientes es sombrío. El tiempo de sobrevida media es de 20 a 30 meses con una sobrevida global a 5 años de 6 a 14%. La muerte usualmente se produce por metástasis pulmonares.

El tratamiento consiste en una amputación temprana, o como otras opciones terapéuticas está descripta la amplia escisión local, quimioterapia y radioterapia, pero siempre con malos resultados.

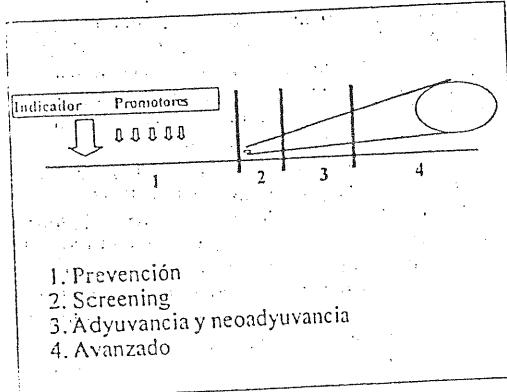
GANGLIO CENTINELA

Al examinar los factores pronósticos en cáncer de mama, se pone de relevancia cómo el compromiso ganglionar es uno de los pilares para establecer una conducta terapéutica.

La linfadenectomía axilar, como ha sido señalado, constituye el procedimiento más adecuado. No obstante, el diagnóstico temprano de las lesiones mamarias permite la detección del cáncer de mama en etapas iniciales cuando la posibilidad de comprometer la axila por invasión de células neoplásicas es mínima. Es por ello que es necesario encontrar un procedimiento menos agresivo y confiable.

Tanto el examen clínico como el diagnóstico por imágenes (mamografía, ultrasonografía, tomografía computada o resonancia magnética) no permiten diagnosticar con certeza ganglios normales de aquellos con invasión neoplásica.

Tabla 35-5. Integración de las estrategias terapéuticas.



Se utiliza una técnica especial para evaluar el compromiso del *ganglio centinela*, es decir, el primer ganglio de drenaje del tumor primario.

Técnica

El ganglio centinela debe ser identificado para poder extirparlo y realizar el estudio patológico; para su localización pueden utilizarse dos técnicas:

A) *Identificación con radioisótopos*. (Tecnecio 99, Tc 99) se inyectan alrededor del tumor: 400 milicuries de Tc 99 contenidos en una solución. Se detecta el radiotrazador con linfografía isotópica o con una sonda manual.

B) *Otro procedimiento* consiste en utilizar una solución de azul patente al 1% inyectada en el acto quirúrgico en la periferia del tumor o en el lecho tumoral. Se realiza una incisión a 4 cm del pliegue axilar, 10 o 15 minutos después, para realizar posteriormente la grasa axilar que incluye el ganglio coloreado; se realiza el estudio patológico.

La información internacional refiere un alto grado de predicción del estado axilar, cercano al 95%.

La importancia de la identificación del ganglio centinela radica en que la negatividad posibilitaría evitar la disección axilar, disminuyendo la morbilidad.

TRATAMIENTOS SISTÉMICOS EN CÁNCER DE MAMA

Se entiende por tratamientos sistémicos en cáncer de mama a la utilización de quimioterapia, hormonoterapia o inmunoterapia.

La *quimioterapia* consiste en la aplicación, usualmente por vía intravenosa, de drogas con acción citotóxica/citostática que lleva a la muerte celular (o al aborto mitótico), habitualmente porque producen un severo daño en el ADN celular y disparan

Tabla 35-6. Grupos de riesgo en cáncer de mama.

- Sexo
- Edad
- Menarca
- Menopausia
- Gestación
- Lactancia
- Antecedentes familiares
- Lesiones "benignas"
- Carga genética

un mecanismo de apoptosis (muerte celular programada).

Los tratamientos hormonales consisten en la administración de sustancias con efecto competitivo (tamoxifeno), sustitutivo (estrógenos), aditivo (progestágenos) o ablativo (análogos de LHRH) que modifican el entorno endocrino en el cual se desarrolla un tumor mamario.

Los tratamientos immunoterápicos consisten en la administración de inmunomoduladores inespecíficos (BCG), los cuales hasta el momento no han demostrado utilidad o bien en el empleo de anticuerpos monoclonales anti her-2neu (Trastuzumab).

Para poder comprender cómo se selecciona la mejor estrategia terapéutica, debemos recordar muy rápidamente algunos conceptos claves de oncogénesis y metástasis.

La oncogénesis es un proceso en el cual se produce por lo menos una mutación (hoy pensamos que son una serie de mutaciones) por las cuales el tumor se independiza del control del organismo y no dispara la vía de la apoptosis (muerte celular programada) por lo cual empieza a crecer autónomamente.

Esto está relacionado fundamentalmente con la fragilidad genética y lleva a que el tumor recupere la capacidad clonogénica (capacidad de crecer ininterrumpidamente), la capacidad de invadir y la capacidad de dar lugar a metástasis (crecimiento a distancia). Estos procesos son complejos y altamente inefficientes en algunos casos, pero la frecuencia y magnitud con la cual se producen hace que la mitad de los pacientes con cáncer fallezcan por metástasis.

En la tabla 35-5 podemos observar cómo se integran estas modalidades terapéuticas.

La prevención primaria es la que evita la aparición de un tumor, por lo tanto tiene como objetivo impedir la acción que los agentes iniciadores (mutagénicos) tienen sobre el ADN. Éstos conducirán a la génesis de una célula que se independizará de los controles del organismo (oncogénesis) y también de los agentes promotores (mitogénicos) que llevarán a que la célula tumoral se reproduzca y desarrolle un tumor (tumorogénesis). Hasta ahora la prevención ha consistido fundamentalmente en medidas generales para evitar el riesgo (dieta, suspensión de hábitos tóxicos, etc.). En cáncer de mama se conoce desde hace largo tiempo la relación entre gestación y lactancia con respecto a la aparición de este tumor. No se conocen otros factores determinantes en el medio ambiente. Probablemente el mecanismo por el cual la gestación antes de los treinta años y la lactancia protejan a la glándula mamaria sea un mecanismo de diferenciación y suspensión de la exposición continua e ininterrumpida a estrógenos. La evidencia de disminución de tumores contralaterales en varios estudios randomizados en pacientes con cáncer de mama entre tamoxifeno y placebo, llevó a estudiar este agente para quimioprevencción.

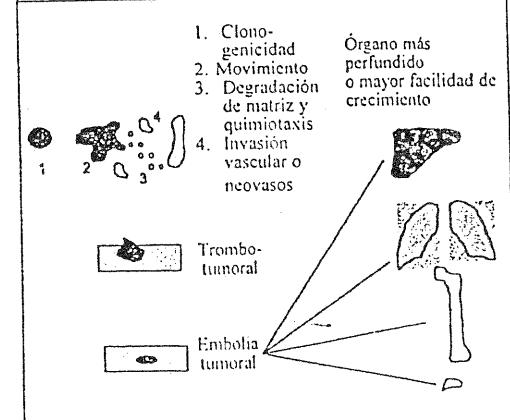
Tabla 35-7. Resultados de NSABP-P1

Eventos	Tamoxifeno	Placebo
Cáncer de mama invasivo	31	59
Muertos por cáncer de mama	3	5
Cáncer de endometrio	33	14
Muertos por cáncer de endometrio	0/33	1/14
Tromboembolismo pulmonar	17	6
Muertos por tromboembolismo pulmonar	2/17	0/6
Tromboslebitis	30	19
Fracturas por Tromboslebitis	47	71
Total	243	328

Se entiende por quimioprevencción a "la intervención con agentes químicos antes de la adquisición del fenotipo maligno (invasión a través de la membrana basal) con el objetivo de parar o enlentecer la carcinogénesis".

Esto llevó a estudiarlo en pacientes con riesgo aumentado de cáncer de mama; la selección de pacientes tuvo en cuenta los factores de riesgo listados en tabla 35-6. Se consideró como riesgo basal al que posee una mujer sin antecedentes de riesgo y mayor

Tabla 35-8. Biología de las metástasis



de sesenta años. Se incrementa el riesgo cuando la menstruación comenzó antes de los once años, o las reglas cesaron luego de los cincuenta y cinco años; también aumenta si es nulípara, o bien es primipara luego de los treinta años, especialmente si la lactancia fue menor de tres meses. Aumenta todavía más si la persona tiene familiares directos (madre, hermanas o hijas) con cáncer de mama y sobre todo si hay más de un familiar directo afectado. Lo mismo sucede con biopsias de lesiones benignas o cuando una paciente es portadora de genes relacionados con el cáncer de mama como es el caso de pacientes portadoras de BRCA 1 ó 2.

En 1998 se publicaron los primeros resultados de tres estudios que testearon la utilidad del tamoxifeno en quimioprevencción. dos de ellos no demostraron utilidad, pero el estudio NSABP P 1 que incluyó 13.388 mujeres evidenció una reducción a la mitad de los casos de cáncer de mama, aun cuando aumentó el número de pacientes con cáncer de endometrio y fenómenos tromboembólicos; globalmente el beneficio para pacientes con riesgo fue notablemente superior y ello llevó a que la FDA (Food and Drug Administration - Agencia Nacional de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos) aprobara el empleo de tamoxifeno en estas circunstancias. En la tabla 35.7 podemos observar los resultados del mencionado estudio NSABP-P1.

En la actualidad están estudiándose otros compuestos (raloxifeno) en lugar de tamoxifeno o bien asociaciones de tamoxifeno con otros fármacos.

Muchas veces se confunde prevención con screening. Éste es un término inglés que tiene como finalidad poner en evidencia la mayor cantidad de casos con tumores. Debemos recordar que un tumor de 1 cm tiene mil millones de células, por lo tanto si tiene 0.3 cm³ tiene trescientos millones de células. El primero es el mínimo volumen de detección clínica y el segundo es el mínimo volumen de detección subclínica en la actualidad. Aun cuando muchas veces se emplean términos eufemísticos como "diagnóstico precoz" o "diagnóstico temprano", desde el punto de vista biológico no podemos sentirnos felices al diagnosticar trescientos millones o mil millones de células.

Una vez que el tumor empieza a desarrollarse tiene de primera a afectar los tejidos adyacentes y rápidamente a diseminarse. El primer sitio de metástasis frecuentemente es ganglionar, pero puede afectar también otros órganos (piel, huesos, pulmón, hígado y cerebro) y aun cuando no se evidencien ganglios comprometidos hasta el 30% de las pacientes pueden tener enfermedad diseminada en forma subclínica.

Esta capacidad metastásica de los tumores es lo que diferencia a los tumores benignos de los tumores malignos. Aun cuando tradicionalmente se consi-

deraba esto desde el punto de vista mecanicista, hoy sabemos que se requiere recuperar la capacidad de invadir, migrar, de crecer a distancia (capacidad clonalógénica) y que hay un sinnúmero de puntos de ataque a nivel celular y de matriz intersticial que pueden modificar este proceso. Tal como podemos observarlo en el cuadro 35.8.

Esto lleva a la administración de tratamientos sistemáticos para tratar de controlar la enfermedad. Los primeros tratamientos sistemáticos se administraron en pacientes con tumores diseminados; la utilidad demostrada en términos de respuesta y sobrevida llevó a que se administraran en estadios más tempranos. De allí que haya dos modalidades de administración de tratamientos sistemáticos cuando los tumores no tienen evidencias de metástasis:

- a- Tratamientos adyuvantes: consiste en el tratamiento sistémico administrado luego de un tratamiento regional con intención curativa (ejemplo: cirugía). Tiene como parámetros de eficacia: el tiempo a la progresión (lapso que media entre el tratamiento inicial y la primera evidencia de metástasis), el tiempo de supervivencia (lapso que media entre el tratamiento inicial y la fecha de fallecimiento) o el porcentaje de sobrevivientes en un lapso determinado.
- b- Tratamientos neoadyuvantes: consiste en el tratamiento sistémico administrado antes del tratamiento regional con intención curativa. A los tres parámetros de eficacia anteriores se suma la respuesta tumoral, ya que es una prueba in vivo de eficacia y esto puede traducirse en una mayor tasa de tratamientos conservadores.

Cuando el tumor está diseminado se emplean tratamientos sistemáticos para controlar la progresión de la enfermedad. Aun cuando la curación en estas condiciones es prácticamente imposible y la finalidad de estos tratamientos es paliativa, es posible lograr remisiones completas con largos períodos de sobrevida sin evidencia de enfermedad. La aplicación prudente y racional de las distintas armas terapéuticas en esta condición logra excelentes resultados en términos de supervivencia y calidad de vida.

A continuación analizaremos la manera de administrar los diferentes tratamientos en las distintas situaciones. Cada una de ellas contempla las condiciones necesarias para incluir un paciente en cada grupo, los elementos necesarios para la estadificación clínica, el tratamiento sugerido en base a los niveles de evidencia del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos y el seguimiento sugerido para estos pacientes. Se analizan críticamente los elementos imprescindibles para la toma de decisiones.

TRATAMIENTOS SISTEMICOS.

AXILA NEGATIVA

Para poder considerar que un paciente es portador de un carcinoma de mama axila negativa se requiere la resección completa del tumor y el análisis histopatológico por lo menos de diez ganglios axilares.

Los estudios complementarios de extensión deben ser negativos: examen clínico completo, laboratorio consistente en hemograma, recuento de plaquetas y hepatograma, así como radiografía de tórax de frente y de perfil son mandatorios. Mientras que ecografía hepática y centellograma óseo sólo se justifican ante alguna sospecha fundada.

El tratamiento sistémico que se emplea es de carácter adyuvante y en la toma de decisiones se tienen en cuenta los llamados factores pronósticos. Se entiende por factor pronóstico a los elementos (de mayor o menor riesgo) que se asocian con la evolución más probable de un tumor. En general estos están referidos a la historia natural de un tumor, es decir se consideran sobre una cohorte que no ha recibido tratamiento alguno y se evalúan cuáles son las condiciones generales (del paciente) o del tumor (histología, citología, bioquímica, genética) que se correlacionan con una buena o mala evolución.

En 1900 la mayoría de los pacientes se presentaban con tumores diseminados, de tal manera que los factores pronósticos más importantes estaban referidos a la edad (el tumor en las pacientes más jóvenes tenía un comportamiento más agresivo) y al estado general, en oncología se hace referencia al PS (Per-

soneance Status - estado de actividad). A medida que fueron diagnosticándose pacientes en estadios menores, fue adquiriendo relevancia establecerlos de acuerdo a criterios predefinidos.

Si bien el TNM (clasificación que considera T: tamaño del tumor; N: compromiso ganglionar y M: presencia o no de metástasis) es un resabio del modelo Halstediano de enfermedad (crecimiento ordenado, enfermedad local, luego afectación ganglionar y finalmente diseminación) y aun cuando este modelo es considerado falso en la mayoría de las situaciones. El TNM es un instrumento útil pues sirve para poder comparar pacientes de diferentes épocas o instituciones. Desde 1970 se impuso el modelo Fisheriano de enfermedad, el cual considera que el cáncer de mama es una enfermedad sistémica desde el comienzo y que en la mayoría de los casos hay enfermedad diseminada subclínica que requiere un tratamiento sistémico.

Esto llevó a la búsqueda de factores pronósticos que permitieran seleccionar el mejor tratamiento para aquellas pacientes sin compromiso ganglionar.

Así se reconoce al tamaño tumoral, pero también el grado histológico, los receptores hormonales tanto a estrógeno como progesterona (hoy cuestionados como factores pronósticos), la fracción de crecimiento del tumor, el índice mitótico, el índice de captación de timidina tritiada, la cantidad de células en fase S y más recientemente la amplificación genética del oncogen her-2-neu, la concentración y el funcionamiento de los receptores de factores de crecimiento (EGF I, II, III y IV) o la interacción entre

Tabla 35-9. Factores pronósticos

<i>Elementos para su análisis</i>
1. Unidad patrón internacional
2. Medición objetiva
3. Repetible o certificable
4. Instrumental
5. Operabilidad
6. Variabilidad interoperador
7. Variabilidad temporal
8. Representabilidad
9. Series testeadas
10. Utilidad
11. Costo
12. Conflictos de intereses. Mínimo

Tabla 35-10. Factores pronósticos

<i>Edad</i>
1. Unidad patrón internacional Si
2. Medición objetiva Si
3. Repetible o certificable Si
4. Instrumental Sencillo
5. Operabilidad Fácil
6. Variabilidad interoperador Nula
7. Variabilidad temporal No
8. Representabilidad Completa
9. Series testeadas Numerosas
10. Utilidad Si
11. Costo Nulo
12. Conflictos de intereses. Mínimo No

receptores hormonales y factores de crecimiento y factores genéticos de inestabilidad como pueden ser p53 o BRCA 1 y 2 entre otros.

La proliferación de factores pronósticos es tan grande que debemos realizar un análisis crítico de los mismos.

Consideramos que los doce puntos que debemos analizar de cada factor pronóstico son los considerados en la tabla 35-9. En primer lugar, si hay una unidad de medida internacional. Luego si la medición es objetiva, es decir si la misma es independiente de la voluntad o estado de ánimo del investigador. Si está es repetible o certificable (esto es muy importante, especialmente cuando la medición es subjetiva). Si el instrumental requerido es complejo o frágil. Si la operabilidad es sencilla o requiere un entrenamiento supervisado. Si es dable esperar variabilidad interoperator. Si a lo largo del tiempo el instrumento o el objeto de medición pueden variar. Si lo que mediremos es representativo de todo el tumor o por el contrario, dada la heterogeneidad tumoral, podríamos obtener una información errónea por medir sólo una parte del tumor. Si las series testeadas representan un número suficiente de pacientes como para considerar válida la información. Si la información que obtendremos tiene utilidad en la toma de decisiones. Si el costo y el riesgo a que podemos someter al paciente es razonable y finalmente si no hay conflictos de intereses en la obtención de la información o su difusión.

A los fines de exemplificar lo anterior analizaremos algunos factores pronósticos.

Comenzaremos por la edad (ver tabla 35-10). La

medición es objetiva. Es repetible o certificable, sencilla y útil. No hay conflictos de intereses y el número de casos estudiados es muy grande.

Lo mismo sucede con otros factores pronósticos como por ejemplo el tamaño tumoral. Veámos en el cuadro 6 el análisis del mismo, allí encontraremos algunas diferencias muy importantes.

En primer lugar, aun cuando comparten el hecho de que hay una unidad patrón internacional (las unidades de medida son diferentes entre los países de habla inglesa y el resto del mundo, pulgada vs. centímetro), la medición es objetiva y certificable, el instrumental sencillo y de fácil operabilidad. La variabilidad interoperator es mínima, pero no es nula, más aún la variabilidad intraoperator, es decir si nosotros mismos realizamos la misma medición varias veces observaremos que nuestras mediciones se incluyen en una curva de Gauss, alrededor de un promedio con una variabilidad en el orden de un décimo de la magnitud que medimos. En el caso de un tumor que se mide en centímetros, las variaciones serán en el orden del milímetro, el costo es mínimo (se requiere una regla) y difícilmente haya conflictos de intereses.

El tamaño tumoral resume una serie de informaciones (tabla 35-11).

Para poder tener determinado tamaño ha tenido que transcurrir un tiempo, razón por la cual los tumores más grandes usualmente tienen mayor número de mutaciones y por tanto subpoblaciones celulares distintas.

A medida que aumenta el número de células hay mayores probabilidades que ciertas mutaciones se produzcan. Los tumores liberan mediadores químicos que pueden afectar la capacidad de respuesta inmunológica del huésped y la concentración plasmática de los mismos puede estar relacionada con el tamaño del tumor y finalmente la liberación de factores autócrinos de angiogénesis puede ser mayor en tumores de mayor volumen. Por ello, nadie duda que es el factor pronóstico más importante en axila negativa. Ahora bien aun cuando como factor pronóstico sea muy reconocido y haya numerosas series que se han testeado, profundicemos un poco en la información que nos está brindando y como en un juego de múltiples opciones seleccionemos uno de los siguientes tópicos:

Asumiendo que usted ha seleccionado el tamaño patológico, por considerar que dicha medición es más exacta:

Asumiendo que usted cuenta con un patólogo en la sala de operaciones y prefiera medirlo en fresco tendría resuelta la mejor manera de medir el tumor, ya que la medición del tumor fijado retrae el volumen total, especialmente del tejido graso que rodea al tumor. Sin embargo hay situaciones en las cuales uno de los bordes pasa por tumor y queda tumor en el lecho, en ese caso:

Tabla 35-11. Factores pronósticos

<i>Tamaño tumoral</i>	
1. Unidad patrón internacional	Sí
2. Medición objetiva	Sí
3. Repetible o certificable	Sí
4. Instrumental	Sencillo
5. Operabilidad	Fácil
6. Variabilidad interoperator	Mínima
7. Variabilidad temporal	No
8. Representabilidad	Completa
9. Series testeadas	Numerosas
10. Utilidad	Sí
11. Costo	Mínimo
12. Conflictos de intereses. Mínimo	No

Tabla 35-12. Factores pronósticos

<i>Fracción "S"</i>	
1. Unidad patrón internacional	No
2. Medición objetiva	Depende
3. Repetible o certificable	Sí
4. Instrumental	Alto
5. Operabilidad	Alta
6. Variabilidad interoperator	Depende
7. Variabilidad temporal	No
8. Representabilidad	Incompleta
9. Series testeadas	Pocas
10. Utilidad Controvers.	
11. Costo	Alto

Tabla 35-13. Factores pronósticos

<i>p53-Oncogenes</i>	
1. Unidad patrón internacional	No
2. Medición objetiva	Depende
3. Repetible o certificable	Depende
4. Instrumental	Alto
5. Operabilidad	Alta
6. Variabilidad interoperator	Depende
7. Variabilidad temporal	Depende
8. Representabilidad	Depende
9. Series testeadas	Pocas
10. Utilidad Controvers.	
11. Costo	Alto

Muchos agregan al mayor diámetro el espesor tumoral que quedó en el lecho. Ahora bien, la mayoría de los tumores son esferas, por lo tanto la medición es su diámetro.

Pero qué pasa cuando el tumor no es regular: ¿Elegir un diámetro? ¿Promedia?

Sin embargo, hay problemas teóricos aún más difíciles de resolver, por ejemplo, la manera correcta de medir un tumor: cuando éste es espiculado debe hacerse desde un extremo al otro de las espículas.

Cuando los tumores son espiculados ¿el diámetro del núcleo no tiene importancia?

Esto significa que el volumen del núcleo no tiene trascendencia; ¿es lo mismo un tumor con un núcleo de 1 cm y espículas de 3 cm que un tumor con un núcleo de 3 cm y espículas de 1 cm?. ¿Y cuando es multicéntrico?, sólo debemos seleccionar un diámetro, es decir que un tumor de 2 cm es peor que cuatro de 1 cm.

Observen que estamos analizando un factor pronóstico, casi libre de complicaciones y con utilidad demostrada. Tomaremos como ejemplo sólo 2 de los diferentes factores pronósticos implicados en tumores axila negativa: fracción S y oncogenes, como puede verse en las tablas 35-12 y 35-13.

Como podemos observar en los dos cuadros anteriores es necesario considerar la carencia de unidad patrón internacional, medición objetiva, costo de instrumental, variabilidad interoperatorios, utilidad, número de pacientes estudiadas y los conflictos de intereses.

Los factores pronósticos que han demostrado utilidad en la toma de decisiones son:

- 1 Edad: aquellas pacientes menores de 35 años se consideran como de mal pronóstico.
- 2 Tamaño patológico del tumor: los tumores menores de un centímetro de diámetro mayor se consideran de buen pronóstico. Los tumores mayores de dos centímetros se consideran de mal pronóstico.
- 3 Grado Histológico: aquellos tumores indiferenciados (G3) se consideran de mal pronóstico.
- 4 Estado menopáusico y Receptores Estrogénicos (RE): se tienen en cuenta para seleccionar si la paciente recibirá hormono o quimioterapia. Seleccionando la primera en las pacientes con receptores estrogénicos positivos y especialmente si son postmenopáusicas.

Se diferencian cuatro grupos de pacientes: añosas (mayores de 75 años); bajo riesgo (sin factores de riesgo), riesgo intermedio (un factor de riesgo), alto riesgo (dos o más factores de riesgo).

Se considerará factor de alto riesgo a:

1. edad menor de 35 años,
 2. grado histológico 2 y 3
 3. tamaño tumoral patológico mayor de 1 cm
- 1) En pacientes añosas y de bajo riesgo, el tratamiento consiste en tamoxifeno durante 5 años o control sin tratamiento alguno.
 - 2) Pacientes de riesgo intermedio y alto riesgo serán tratadas de acuerdo a los receptores estrogénicos: RE (+): tamoxifeno, RE (-): CMF.

El seguimiento consiste en: examen clínico con una frecuencia bimestral durante los dos primeros años, luego se espacian. Mamografía anual y radiografía de tórax anual, laboratorio hematológico y hepático semestral. Todas las pacientes bajo tamoxifeno es razonable que realicen una ecografía transvaginal anual para evaluar el endometrio.

TRATAMIENTO SISTEMICO EN AXILA POSITIVA

Al igual que en el punto anterior se requiere el análisis por lo menos de diez ganglios axilares.

Los estudios complementarios de extensión son similares a las pacientes con axila negativa, excepto que en aquellas pacientes con axila severamente comprometida se recomienda agregar ecografía hepática y centellograma óseo. Todas aquellas pacientes que reciban antraciclinas deben poseer un estudio radioisotópico de fracción de eyeción de ventrículo izquierdo.

Las pacientes pueden integrar uno de los siguientes tres grupos: Premenopáusicas o postmenopáusicas RE (-), Postmenopáusicas RE (+) y mayores de 70 años.

En cada uno de estos grupos a su vez se clasifican como de: bajo riesgo (3 ó menos ganglios comprometidos), riesgo intermedio (4 a 9 ganglios comprometidos), alto riesgo (más de 10 ganglios comprometidos).

Desde el punto de vista histórico el primer estudio randomizado sobre tratamientos adyuvantes en cáncer de mama es de 1948 y consistió en radioterapia ablativa ovárica. Luego se investigó el rol de la quimioterapia intraoperatoria, con un concepto que hoy sabemos erróneo, pues ésta se realizaba con la finalidad de controlar el crecimiento de las células "semibradas" durante el acto operatorio.

A principios de los sesenta, pero fundamentalmente a partir de los setenta, se comenzó a investigar en forma consistente la administración de esquemas de poliquimioterapia (combinaciones de drogas) administradas en forma postoperatoria con la finalidad de controlar el crecimiento micrometastásico.

El número de estudios randomizados es tan grande que es imposible analizarlos en un texto, por ello basaremos nuestro análisis en la más reciente publicación del Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group, grupo cooperativo con sede en Inglaterra que realiza frecuentes actualizaciones de estudios randomizados mediante el metaanálisis (overview) de los mismos.

Los dos parámetros más importantes a considerar en estudios de adyuvancia son sobrevida global (lapso que media entre el diagnóstico y la muerte) o bien sobrevida libre de enfermedad (lapso que media entre el diagnóstico y la aparición de la primera metástasis).

Trataremos de resumir las conclusiones de los estudios publicados en los siguientes puntos cabe consignar que cada uno de ellos constituye un capítulo de un texto de tratamientos adyuvantes en cáncer de mama:

- 1- Que la poliquimioterapia es superior a la monouimioterapia: es decir que la combinación de agentes ha resultado superior a la administración de un solo agente quimioterápico. Si bien esta afirmación es cierta, debemos recordar que siempre se han considerado estudios comparativos contra monodrogas viejas (fundamentalmente melfalan) y no contra monodrogas nuevas, las cuales tienen tasas de respuesta notablemente más altas que las drogas estudiadas.
- 2- Que el número de ciclos a administrar debe ser alrededor de seis, pues aparentemente administrar menos de cuatro ciclos es menos eficaz y administrar más de seis no aumenta la eficacia. Este parámetro es probablemente uno de los menos estudiados de la adyuvancia y hay una tendencia a aumentar la eficacia a largo plazo con esquemas de administración más prolongada, de hecho se ha demostrado que seis ciclos de CMF (ver Glosario) es igual que cuatro ciclos de AC (ver Glosario), pero probablemente sea menos eficaz que seis ciclos de AC. Algo similar puede suceder con el esquema de Paclitaxel secuencial a AC vs AC; un error muy grave de diseño es que se comparan cuatro ciclos vs 8 ciclos. Hubiera generado menos confusión que se administrara el mismo número de ciclos.
- 3- Que el primer ciclo de quimioterapia debe administrarse dentro del mes de realizada la cirugía. Se conoce que la mayor eficacia se logra cuando la quimioterapia se administra rápidamente y que en la medida que se demora su administración pierde eficacia; no se sabe en qué momento ésta es ineficaz, pero es muy complejo estudiarlo desde el punto de vista ético, pues toda demora en el inicio de tratamiento es un peligro para la vida de la paciente.
- 4- Que se puede administrar en conjunto radioterapia con quimioterapia si no se utilizan taxanos, pues aumenta notablemente la cardiotoxicidad y la toxicidad pulmonar cuando se administran juntos radioterapia y taxanos. En el caso de irradiarse los grupos ganglionares (condición controversial en cuanto eficacia) aumenta significativamente la toxicidad medular.
- 5- Que no está demostrada la superioridad de esquemas con antraciclinas sobre esquemas tipo CMF, pero éstos deben utilizarse (a menos que esté contraindicado) en pacientes con cuatro o más ganglios positivos, pues el grupo que

- diseño el CMF demostró que la administración secuencial de doxorubicina seguida de CMF fue superior a CMF en este subgrupo de pacientes. El metaanálisis realizado por el EBCTCG no pudo evidenciar en forma consistente la superioridad de esquemas con antraciclinas (el intervalo de confidencia incluye cero).
- 6- Que la administración de quimioterapia debe respetar las dosis y tiempos lo más estrictamente posible, pues se ha demostrado que la administración de dosis más bajas o tiempos más prolongados disminuye la eficacia (especialmente si la intensidad de dosis administrada es inferior al 80% de la dosis planeada)
- 7- Que la quimioterapia beneficia fundamentalmente a las pacientes más jóvenes (premenopáusicas) disminuyendo tanto la mortalidad (mayor sobrevida global) como las recurrencias (mayor tiempo libre de enfermedad) con un beneficio relativo de reducción del riesgo de muerte cercano al 30% y un beneficio absoluto del 11% a diez años. Aun cuando esto parezca modesto, pues en números absolutos significa que hay un 42% que viven igual a diez años, con o sin quimioterapia (recibieron un tratamiento que no necesitaban), un 47% que mueren igual a diez años, con o sin quimioterapia (les fue innecesario) y un 11% que sólo viven si reciben quimioterapia, en términos de vidas humanas son cientos de miles de mujeres vivas a diez años. Esta visión estática del beneficio tampoco es correcta, ya que el beneficio en supervivencia puede ser para todo el grupo tratado, algunas pocas meses y otras muchos años.
- 8- Que la quimioterapia en las pacientes postmenopáusicas también es útil aunque su beneficio es menor, con una disminución del riesgo de muerte a diez años de un 11% y un beneficio absoluto de un 3%. Vale el mismo comentario que el punto 6.
- 9- Que la mortalidad por toxicidad de los esquemas convencionales está alrededor del 1%. En general debido a complicaciones infecciosas en pacientes neutropénicos.
- 10- Que en todos los casos en que las pacientes tengan tumores con receptores estrogénicos positivos, el agregado de tamoxifeno ha demostrado aumentar el tiempo libre de enfermedad y en pacientes postmenopáusicas la supervivencia global.
- 11- Que el beneficio de la ablación ovárica tiene aparentemente el mismo beneficio que la quimioterapia en pacientes premenopáusicas con tumores receptores estrogénicos positivos, pero aún no hay un estudio concluyente en donde se haya demostrado que ablación ovárica + quimioterapia vs poliquimioterapia sea superior.
- 12- Que las altas dosis de quimioterapia con trasplante de médula ósea o células progenitoras periféricas no ha demostrado ser superior a dosis convencionales en ningún subgrupo de pacientes.
- 13- Que el agregado de taxanos (paclitaxel) administrado en forma secuencial luego de un esquema con antraciclinas en un estudio randomizado aparentemente podría prolongar la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global (hasta ahora se ha publicado sólo en forma de abstracto con un valor de p no ajustado y desconocemos si se benefician todos los subgrupos o alguno).
- 14- Hay muy pocos estudios de quimioterapia adyuvante en pacientes más de 70 años) y en ellas se debe pesar muy cuidadosamente el beneficio sobre el riesgo de los tratamientos antineoplásicos.
- 15- La polihormonoterapia no ha demostrado ser superior a la monohormonoterapia.
- 16- En pacientes premenopáusicas con tumores receptor estrogénico positivo, la ablación ovárica (quirúrgica o actínica) brinda el mismo resultado que el tamoxifeno.
- 17- El tratamiento hormonal estándar en pacientes postmenopáusicas receptores hormonales positivos es el tamoxifeno.
- 18- La dosis diaria del tamoxifeno es de 20 mg.
- 19- La duración del tamoxifeno es por lo menos de cinco años; no hay hasta el momento evidencia que la administración más prolongada sea superior.
- 20- El riesgo más importante del tamoxifeno es el aumento de episodios tromboembólicos a incremento del riesgo de carcinoma de endometrio.

Por ello en la práctica clínica utilizamos en forma estándar aquellos regímenes que han demostrado beneficio con un nivel de evidencia I (más de un estudio randomizado con un número importante de pacientes).

Los beneficios de los tratamientos adyuvantes y la evidencia de respuesta local a la quimioterapia neoadyuvante en estadios III ha llevado a investigar el rol de los tratamientos neoadyuvantes en estadios II en pacientes con tumores voluminosos (mayores de 3 cm) o con una relación mama-tumor que impide el tratamiento conservador. Este tratamiento aún está en etapa de investigación, aun cuando hay estudios randomizados como el NSABP 18 que han demostrado alta tasa de respuestas, aumento de los tratamientos conservadores, baja tasa de progresión intratratamiento (2%) y no se evidenció empeoramiento de la sobrevida en un seguimiento a tres años. Se

requieren más estudios y mayor seguimiento para poder incorporar este tratamiento en forma estándar, pues se pierde la utilidad de la información pronóstica de la axila y la tasa de recurrencias locales es significativamente mayor.

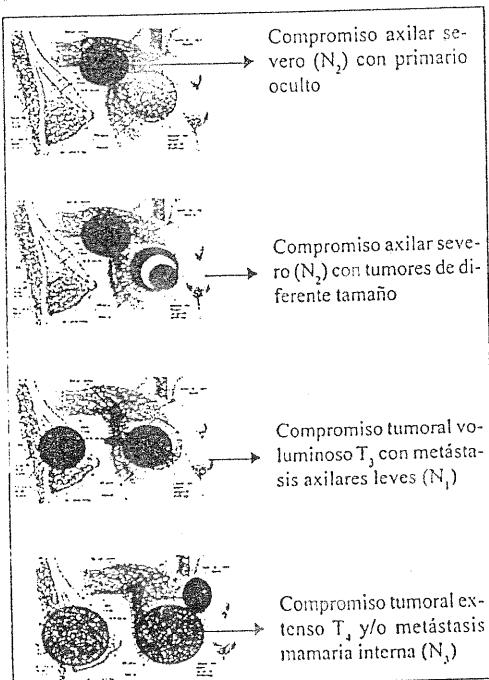
El seguimiento consiste en: examen clínico con una frecuencia bimestral durante los dos primeros años, luego se espacian, mamografía anual y radiografía de tórax anual, ecografía abdominal anual y laboratorio hematológico y hepático semestral. Todas las pacientes bajo tamoxifeno es razonable que realicen una ecografía transvaginal anual para evaluar el endometrio y en caso de sangrado, efectuar consulta ginecológica.

CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO ESTADIO III

En el estadio III de cáncer de mama se combinan situaciones de tumores voluminosos con escaso compromiso axilar con tumores pequeños y aun ausencia de tumor, con severo compromiso axilar y/o rápida progresión (como es el caso del carcinoma inflamatorio). Todos tienen en común la ausencia de metástasis a distancia y representan el límite de la curabilidad. Esto queda graficado en el tabla 35-14.

Todas las pacientes deben contar con histología de

Tabla 35-14. Análisis de la diversidad biológica del estadio III.



adenocarcinoma de mama, examen clínico completo, radiografía de torax frente y perfil, ecografía hepática, centellograma óseo y fracción de eyección de ventrículo izquierdo. Esto se debe a que hasta un 25% de las pacientes tienen enfermedad diseminada subclínica en el momento del diagnóstico.

La mayoría de las pacientes realizan tratamiento neoadyuvante con antraciclinas (FAC o AC) por tres o cuatro ciclos y luego se determina la conducta. Esto se conoce como quimioterapia neoadyuvante como ya fue señalado.

Aquellas en las cuales hubiera desaparecido toda evidencia de enfermedad (remisión completa, clínica y mamográfica) pueden ser tratadas con radioterapia y tres o cuatro ciclos adicionales de quimioterapia. Quienes hubieren obtenido una respuesta mayor (disminución en más del 50% del producto de los dos diámetros transversos mayores) pueden ser tratadas con cirugía (en algunos casos se está estudiando la posibilidad de tratamiento conservador) seguido de quimioterapia.

En el caso que el tumor progrese, puede hacerlo localmente y ser pasibles de tratamiento quirúrgico de rescate o bien progresar tanto localmente como a distancia y no ser pasibles de tratamiento quirúrgico de rescate, en cuyo caso se debe intentar un esquema de segunda línea.

En la tabla 35-15 podemos observar las bases racionales y los objetivos de este tratamiento: se entiende por indemnidad vascular al hecho que ni la cirugía ni la radioterapia han alterado los vasos peritumorales, y por lo tanto las drogas llegan sin inconvenientes. De esta manera logran controlar al mismo tiempo el tumor primario y sus metástasis. A esto se suma que una vez extirpado el primario se produce un "reclutamiento" de las micrometástasis (aumento del crecimiento, aparentemente el tumor primario li-

Tabla 35-15. Bases racionales de los tratamientos neoadyuvantes

- Indemnidad vascular
- Impacto simultáneo en primario y metástasis
- Control del "reclutamiento" metastásico al extirpar el primario

Objetivos

- Respuesta
- Sobrevida

beraría factores inhibidores del crecimiento), por lo cual estas son más sensibles a las drogas.

Los objetivos del tratamiento son obtener la máxima respuesta y sobre todo curar más pacientes, por lo cual debe impactar en sobrevida.

Tratando de resumir, la información de los diferentes estudios realizados en estadio III podemos decir:

- 1- En más de 3.000 pacientes estudiadas en diferentes estudios se observa que aproximadamente 2/3 responden desde el punto de vista clínico, pero sólo el 10% lo hace en forma patológica. Estos resultados se obtienen en forma consistente con diferentes esquemas de quimioterapia.
- 2- La evaluación de respuesta es compleja y no hay un método imagenológico que podamos considerar el mejor (tanto ecografía como resonancia magnética tienen dificultades en la evaluación de respuesta).
- 3- La supervivencia alejada de estos pacientes está entre 30 y 40% a diez años y se ha mantenido estable en los últimos veinte años. Siendo un 10% superior a series históricas.
- 4- Las altas dosis de quimioterapia con transplante autólogo de médula ósea o células progenitoras periféricas aún no han evidenciado superioridad en términos de sobrevida sobre los esquemas convencionales.
- 5- El factor pronóstico más importante es la respuesta obtenida en los dos primeros cursos y el compromiso axilar remanente luego de la inducción (tres o más ganglios remanentes en axila).

Por lo tanto la secuencia que se establece en la mayoría de los pacientes es:

- 1- Biopsia para certificar el diagnóstico y estudiar receptores hormonales (u otros factores pronósticos)
- 2- Tratamiento neoadyuvante (se emplean tres o cuatro ciclos) y se utiliza la respuesta al mismo para evaluar el tratamiento siguiente.
- 3- Consolidación local en quienes hubieren obtenido respuesta: mastectomía, tratamiento conservador o radioterapia.
- 4- En el caso de mastectomía, en aquellos tumores con extensión posterior o severo compromiso ganglionar se considera irradiar la zona operatoria.
- 5- Tratamiento adyuvante sistémico: con igual esquema si se obtuvo remisión parcial mayor del 90% o remisión completa, con un esquema sin resistencia cruzada si se obtuvo remisión parcial de menor magnitud. Este tratamiento se administra entre tres y seis ciclos (aunque en algunos casos se han administrado más tiempo).
- 6- Tamoxifeno por cinco años en las pacientes con receptores hormonales positivos.

El seguimiento consiste en: examen clínico con una frecuencia bimestral durante los dos primeros años, luego se espacian. Mamografía, radiografía de tórax, ecografía abdominal anual; y laboratorio he-

tológico y hepático semestral. Todas las pacientes bajo tamoxifeno es razonable que realicen una ecografía transvaginal anual para evaluar el endometrio.

CANCER DE MAMA DISEMINADO ESTADIO IV

Una vez que el cáncer de mama está diseminado hasta ahora es incurable aun cuando puede haber muchos sobrevivientes.

Consideraremos que el rol del médico ante un paciente en estas circunstancias puede ser esquemáticamente analizado como lo muestra el tabla 35-16. **Evaluar al paciente y estimar el pronóstico:** no consiste en tratar de acertar el tiempo exacto de supervivencia, sino de establecer si el tratamiento puede de prolongar la sobrevida; si no puede prolongar la sobrevida, si al menos puede paliar los síntomas; debemos evaluar además si está en condiciones de realizar el tratamiento que proponremos y si desea hacerlo. Para esto debemos escuchar al paciente sobre sus expectativas, que espera él que suceda y lo más importante, para qué desea que suceda aquello que espera. Luego debemos evitar las complicaciones, esto es analizar los cursos de acción más probables, pero sobre todo dejar en claro qué debe hacer en caso de una emergencia, a quién y dónde llamar, quién reemplazará al médico tratante cuando no se encuentre disponible, dónde se internará en caso de una complicación, a qué cosas debe prestar atención, que cosas debe evitar. Prever la respuesta antitumoral consiste en preguntarse cuál es la evolución posible de la enfermedad, si existen altas probabilidades de control (lesiones dérmicas) o bajas probabilidades (enfermedad visceral). De esta manera podemos comunicar al paciente expectativas realistas que lo preparen para el devenir más probable, dejando sentado la impredecibilidad de las respuestas biológicas.

Tabla 35-16. Rol del Médico

- Evaluar al paciente y estimar el pronóstico
- Analizar las expectativas del paciente
- Evitar complicaciones próximas o alejadas
- Prever la respuesta antitumoral
- Comunicar al paciente expectativas realistas
- Seleccionar la secuencia terapéutica
- Promover el máximo bienestar
- Recomendar la suspensión de tratamientos
- Participar en los cuidados en la etapa terminal

cas y la indeterminabilidad del curso de una enfermedad. En cáncer de mama hay una amplia gama de alternativas, por lo cual el médico debe seleccionar una secuencia terapéutica esta selección debe tener en cuenta, en primer lugar, el máximo bienestar del paciente; en segundo lugar, los niveles de evidencias de la información científica, y en tercer lugar el costo tanto en términos de toxicidad como económicos, procurando en todo momento evitar los conflictos de intereses. Cuando los tratamientos son inútiles o generan más sufrimiento que la propia enfermedad deben ser suspendidos; es responsabilidad médica suspender los tratamientos para no caer en la iatrogenia y violar el principio de *primum non nocere*.

El médico debe estar preparado además para recibir las recomendaciones de familiares y amigos del paciente de tratamientos no probados. Debe recordar que éstos ocupan espacios dejados vacantes por nosotros mismos y tienen que ver con: contención, apoyo incondicional, esperanza, alivio y todo lo relacionado con aspectos vitales o existenciales para el paciente, que en apariencia por ser poco científicos, no son habitualmente considerados por el médico tratante. Es nuestra función conocer de su existencia, sus complicaciones, la eventual violación de la ley del ejercicio profesional que éstos involucran y tener entonces la sensibilidad de brindarle al paciente respuesta a todas sus necesidades, dejando para el secreto profesional su propia denuncia a sociedades científicas y autoridades de salud los métodos de terapéuticas no probadas que con promesas infundadas no hacen más que comprometer a pacientes, familiares, médicos y autoridades en beneficio exclusivo de algunos inescrupulosos.

Finalmente es parte insoslayable de la tarea médica brindar asistencia al paciente hasta su muerte y esto significa participar activamente en los cuidados paliativos brindados durante la etapa terminal.

En la tabla 35-17 podemos observar los criterios de selección de la secuencia terapéutica que utilizamos en nuestra práctica.

La rapidez con la cual progresa una enfermedad y

Tabla 35-17. Selección de secuencia terapéutica

- Velocidad de crecimiento y volumen de enfermedad
- Patrón metastásico
- Estado menopáusico
- Respuesta a la primera línea
- Tiempo libre a la progresión
- Estado general (Performance status)
- Estado comórbido

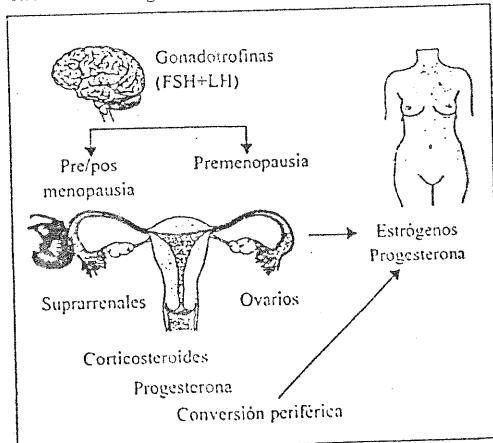
su masa, es decir el volumen de enfermedad a tratar, son dos criterios por los cuales seleccionamos el tratamiento, ante enfermedades que progresan rápidamente y con gran masa preferimos comenzar con quimioterapia. El patrón metastásico hace referencia a un patrón con altas chances de responder a maniobras hormonales (metástasis dérmicas, óseas, ganglionares o derrame pleural) y otro con bajas chances de responder a estos tratamientos (hepático, pulmonar, cerebral). En el primer caso iniciamos el tratamiento con hormonoterapia y en el segundo con quimioterapia. En el caso que las pacientes sean postmenopáusicas preferimos comenzar con hormonoterapia, siempre y cuando las dos condiciones previas no la contraindiquen en forma relativa. La respuesta a la primera línea hormonal en general nos lleva a probar una segunda línea hormonal; en cambio su fracaso nos lleva a utilizar en general la quimioterapia. El tiempo libre a la progresión mayor del año nos lleva a emplear hormonoterapia o repetir el esquema de tratamiento eficaz anterior. Las pacientes en mal estado general tienen mayor toxicidad cuando se utiliza quimioterapia y cuando es posible es preferible mejorar primero su estado y luego intentar un tratamiento. Los estados comórbidos condicionan severamente los tratamientos que podemos utilizar: función cardíaca, renal, hematopoyesis, función hepática, diabetes, hipertensión, son algunas de las condiciones que pueden llevarnos a cambiar la terapéutica para mejor adaptarla a cada paciente en particular.

El arsenal terapéutico con el cual contamos hoy consiste en:

- 1- Hormonoterapia
- 2- Quimioterapia
- 3- Inmunoterapia

El rol del tratamiento hormonal se fundamenta en el impacto que las hormonas tienen en la diferenciación

Tabla 35-18. Regulación hormonal en cáncer de mama



ción del tejido mamario normal y las evidencias de promoción tumoral por los estrógenos. En la tabla 35-18 podemos ver un esquema de la regulación hormonal del cáncer de mama.

Los factores de liberación hipotalámica inducen la liberación hipofisaria de FSH y LH, las cuales estimulando los ovarios producen estrógenos y progesterona. En las pacientes postmenopáusicas, en quienes la función ovárica ha desaparecido, las glándulas suprarrenales, pero también los tejidos periféricos (mediante las aromatasas) producen estrógenos a partir del metabolismo de los corticosteroides y la progesterona (hígado, grasa, músculo estriado).

La finalidad del tratamiento hormonal es modificar el entorno endocrino en el cual se desarrolló el tumor. Por ello los diferentes tipos de hormonoterapia pueden clasificarse como:

- a- **Ablativa:** cuando se inhibe una función glandular: a1: quirúrgica: hipofisección, adrenalectomía, ooforectomía a2: química: análogos de LHRH (aun cuando es competitiva de los factores de liberación normales) inhibidores de aromatasa periférica.
- b- **Competitiva:** cuando a nivel celular se ocupa un receptor correspondiente a la hormona normal y se impide su efecto: el más empleado es el tamoxifeno. Este compuesto y sus derivados se incluyen en un grupo englobado bajo el nombre de antiestrógenos. En realidad su mecanismo de acción es más complejo, pues se han identificado receptores para tamoxifeno (probablemente receptores estrogénicos mutados) a inducción de receptores progestinicos (lo cual habría de un eventual efecto diferenciador).
- c- **Sustitutiva:** cuando se administra una hormona o sus derivados: en cáncer de mama los más empleados son los estrógenos, progestágenos y los andrógenos. En la tabla 35-19 podemos observar cómo aplicamos las diferentes líneas hormonales:

Tabla 35-19. Cáncer de mama avanzado

<i>Líneas hormonales</i>	
<i>Premenopáusicas</i>	<i>Posmenopáusicas</i>
1 Tamoxifeno	Tamoxifeno
2 Análogos LHRH	Inhibidores de aromatasa
3 Ooforectomía + Inhib. de aromatasa	Progestinicos
4 Progestinicos	Estrógenos

La primera línea hormonal tanto en pre como en postmenopáusicas es el tamoxifeno a la dosis de 20 mg/día por vía oral. La segunda línea en pacientes premenopáusicas consiste en la inhibición ovárica con análogos LHRH o bien la ooforectomía actínica o quirúrgica. La tercera línea en pacientes premenopáusicas consiste en mantener la ooforectomía quirúrgica (o bien realizar una ooforectomía actínica o quirúrgica) y asociar inhibidores de aromatasas (Anastrozol, Letrozol o Aminoglutetimida) y la cuarta línea en administrar derivados progestinicos (acetato de megéstrol o medroxiprogesterona). En las pacientes postmenopáusicas la segunda linea consiste en inhibidores de aromatasas, la tercera linea derivados progestinicos y la cuarta linea en la administración de estrógenos.

De todos los pacientes tratados con tamoxifeno, aproximadamente un tercio realiza una segunda linea hormonal y un décimo una tercera linea hormonal; es muy infrecuente que se realicen cuartas o quintas líneas hormonales.

La selección del esquema de quimioterapia es notablemente más compleja que la selección de hormonoterapia. Excede los límites de este capítulo un análisis exhaustivo de las combinaciones de drogas, dosis y formas de administración, pues cada uno de estos tópicos merece un análisis por separado. Puesto que los oncólogos frecuentemente utilizan una jerga consistente en acrónimos formados por las primeras letras de las drogas activas o los primeros nombres comerciales de las mismas (FAC: fluoruracilo, adriamicina, ciclofosfamida), le rogamos al lector que se dirija al Glosario, en el cual se explican las asociaciones de poliquimioterapia.

Con la finalidad de respetar el diseño esquemático y práctico asumiremos que la selección de la primera linea de quimioterapia se realiza en dos pacientes:

- a- una de ellas no recibió adyuvancia o neoadyuvancia previa y progresó a una línea de hormonoterapia. En este caso la selección pasa fundamentalmente por el patrón metastásico y la velocidad de crecimiento. En aquellas en las cuales el patrón no es visceral y no crece rápidamente, elegimos esquemas sin antraciclinas (tipo CMF) pues la expectativa de respuestas es alta y la tolerancia es excelente. En aquellas con un patrón visceral o rápido crecimiento elegimos un esquema con antraciclinas (Tipo AC o FAC) pues esquemas más agresivos (combinaciones con taxanos) tienen mayor toxicidad sin evidencias de superioridad en calidad o cantidad de vida.
- b- la segunda recibió quimioterapia previa (en forma adyuvante o neoadyuvante), en este caso la selección del esquema depende del tipo de quimioterapia recibida (con o sin antraciclinas) y el tiempo transcurrido (más o menos de seis meses entre el tratamiento y la progresión). En aquellas

que no recibieron antraciclinas utilizamos esquemas tipo AC o FAC. Si en cambio recibió previamente antraciclinas y progresó rápidamente utilizamos vinorelbine o taxanos.

Con la finalidad de exemplificar lo complejo que a veces es la toma de decisiones hemos seleccionado en la tabla 35-20 las más comunes:

Se van seleccionando las alternativas en base a los tratamientos previos. Sin embargo estas opciones se complejizan cuando incorporamos la respuesta y su duración con respecto a los tratamientos recibidos. El estado general del paciente y sus expectativas, además del grado de funciones orgánicas remanentes, las toxicidades padecidas, las toxicidades alejadas y el volumen actual de compromiso tumoral.

Es importante recordar algunos puntos incontrovertibles, como se remarcan en la tabla 35-21.

Tratando en todos los casos de hacer hincapié en el respeto de los niveles de evidencia científicos para la toma de decisiones y evitar los conflictos de intereses. Para ello debemos evitar caer en la selección de esquemas por moda, comodidad, presión o de un modo automático sin considerar las condiciones de cada paciente.

En la tabla 35-22 hacemos referencia a algunos de estos puntos. La definición de tratamiento paliativo supone que el objetivo es aliviar un síntoma. Muchas veces se emplea el término quimioterapia paliativa para hacer referencia a que aun cuando el tra-

tamiento no puede curar, puede aliviar al paciente, pero otras se emplea con la finalidad de brindarle al paciente la tranquilidad de estar realizando un tratamiento antitumoral aun cuando éste sea inútil. En estas condiciones es importante remarcar la toxicidad que estos tratamientos tienen y por lo tanto lo cuidadoso que debemos ser en su aplicación. El "publicarcismo" hace referencia a la proliferación de revistas, journals y sobre todo ahora con la aparición de medios electrónicos en los cuales se publican trabajos con resultados inmaduros o analizados de un modo incorrecto. Éstos condicionan nuestro accionar y debemos prepararnos para poder analizar todas las publicaciones con rigor y sistemática. El tercer punto hace referencia a la idea que todo lo nuevo es mejor. Ya Hipócrates advirtió hace 2.500 años sobre este problema: no todo lo nuevo es mejor y no debemos olvidar que la definición de tratamientos estándares es "lo más eficaz hasta el momento", por eso constituyen la rama de comparación de cualquier estudio de investigación y más allá de que sus resultados satisfagan nuestras aspiraciones o las expectativas de nuestros pacientes, éstos son los primeros que debemos administrar.

En este sentido es exemplificadora la experiencia con altas dosis de quimioterapia en cáncer avanzado de mama, pues luego de generar una gran expectativa se ha demostrado que hasta el momento esta práctica es más tóxica y costosa (en término de vidas humanas y de dinero) que los esquemas convencionales.

Tabla 35-20. Selección de tratamientos quimioterápicos

- Solo una línea de quimioterapia avanzado
- Adyuvancia y una línea de quimioterapia avanzado
- Más de una línea de quimioterapia previa
- Sin antraciclinas previas
 - Antraciclinas
- Con antraciclinas previas
 - Taxanos vs. Vinorelbine
- Con antraciclinas y taxanos previos
 - Vinorelbine vs. "Nuevas drogas"
- Con antraciclinas, taxanos y vinorelbine previos
 - "Nuevas drogas" vs. Trastuzumab
- Con antraciclinas, taxanos y TAMO previos
 - Vinorelbine vs. "Nuevas drogas" vs. Trastuzumab
- Con antraciclinas, taxanos, vinorelbine, "Nuevas drogas", Trastuzumab y/o TAMO previos

Tabla 35-21. Cáncer de mama avanzado
Consideraciones generales

- Objetivo de la terapia
- Pronóstico de respuesta
- Pronóstico de toxicidad
- Esperanza - Expectativas
- Calidad de vida
- Utilidad del soporte

Tabla 35-22. Cáncer de mama avanzado
Controversias

- "Quimioterapia paliativa"
- "Publicarcismo"
- Pronóstico de toxicidad
- "New era - New Therapy"

El camino del desarrollo científico es difícil y lento; pero evitar recorrerlo sólo atrasa el conocimiento y usualmente no respeta los derechos del paciente.

PEQUEÑO GLOSARIO DE QUIMIOTERAPIA Y HORMONOTERAPIA EN CANCER DE MAMA

A: símbolo de Adriamicina.

Adriamicina: es uno de los medicamentos más extensamente empleados en la práctica oncológica, es un antibiótico antitumoral de color rojo, produce emesis moderada, alopecia, neutropenia y en caso de extravasación, severo daño tisular. Se la emplea prácticamente en todos los tumores, fundamentalmente, mama, hematológicos, sarcomas, etcétera.

Actualmente se está estudiando en SIDA su administración en liposomas. La toxicidad más severa luego de la hematológica es la cardiotoxicidad, por lo cual en pacientes no irradiados el límite superior de dosis es de 500 mg/m² y en pacientes previamente irradiados en tórax es de 450 mg/m².

Aminoglutetimida: inhibidor no esteroideo de la síntesis de corticosteroides suprarrenales e inhibe la síntesis de estrógenos por bloqueo de las aromatasas periféricas. Se emplea como segunda línea hormonal en las pacientes con cáncer de mama.

Anastrozol: antiestrógeno, del grupo de inhibidores de aromatasas, de utilidad en segunda línea de cáncer de mama en aquellas pacientes postmenopáusicas progresadas a tamoxifeno.

Antracielines: es un conjunto de agentes naturales o semisintéticos cuyo efecto es similar a los de la adriamicina, la cual se intercala en el A.D.N y libera radicales libres. Forman parte de este grupo: epiadriamicina, idarubicina, pirarubicina, aclarubicina y mitoxantrona.

C: letra con la cual se identifica ciclofosfamida y cisplatino.

Ciclofosfamida: agente alquilante extensamente empleado en el tratamiento de prácticamente todos los tumores, su toxicidad dosis limitante es hematológica. Se ha empleado en altas dosis para el tratamiento del síndrome mediastinal (50 mg x kg) y en transplante de médula ósea (3 a 6 g/m²). Su análogo ifosfamida se caracteriza por tener como toxicidad dosis limitante la hematuria.

Dihidrofolico-reductasa: enzima encargada de reducir el ácido dihidrofólico en tetrahidrofólico y que es bloqueada por el metotrexate.

Docetaxel: taxano extraído de las agujas del pino, eficaz en el tratamiento del cáncer de mama en pacientes recaídos a antracielines.

Doxorrubícina: ver Adriamicina.

Factores estimulantes de colonias hematopoyéticas (G-CSF y GM-CSF): sustancias proteicas que estimulan la formación de granulocitos (G) o granu-

locitos y macrófagos (GM) han demostrado ser de gran utilidad en la recuperación de la mielotoxicidad. Están indicados toda vez que un paciente padece neutropenia severa.

Fluorouracilo: derivado 5-Fluor del uracilo que actúa como antimetabolito de éste. Fue sintetizado en la década del 50 por Heidelberger, ha sido extensamente empleado en numerosos tumores y forma parte de un gran número de esquemas de poliquimioterapia, especialmente en cáncer de mama y digestivo.

Ftorasur: derivado de 5-Fluoruracilo que se administra por vía oral.

Gransetron: antiemético potente bloqueante del receptor 5HT3. Se emplea a la dosis de 3 mg/día y logra controlar el 80% de la emesis aguda en forma completa.

Idarrubicina: derivado antracílico por vía oral, eficaz en el tratamiento de tumores hematológicos y en cáncer de mama.

Ifosfamida: análogo de la ciclofosfamida, se ha empleado en tumores pediátricos, cáncer de pulmón, sarcoma de partes blandas, tumores de testículo, etc. Su toxicidad dosis limitante es la hematuria, razón por la cual hay que administrarla con M.E.S.N.A.

LHRH (análogos de): polipéptidos que competen con los mediadores hipotalámicos normales e inducen un estado de castración. Su utilización tanto en cáncer de próstata como de mama está claramente demostrada.

Leucovorina (ácido folínico): no es específicamente un agente antitumoral sino un agente nutricional, pero se ha demostrado su utilidad tanto para el rescate de la toxicidad del metotrexate como para la modulación del fluoruracilo.

M: 1-Metotrexate. 2-Mitomicina-C-3-Mitoxantrona.

Megestrol: derivado sintético de la progesterona, utilizado para el tratamiento hormonal del cáncer de mama y para el tratamiento de la caquexia o hiporexia.

Medroxiprogesterona: derivado sintético de la progesterona, utilizado para el tratamiento hormonal del cáncer de mama y para el tratamiento de la caquexia o hiporexia.

M.E.S.N.A: metil etanoato sulfonato de sodio, es empleado juntamente con la ifosfamida para prevenir la aparición de cistitis hemorrágica.

Metotrexato: Antimetabolito que inhibe a la dihidrofólico reductasa y es extensamente empleado en el tratamiento tanto de neoplasias sólidas como hematológicas.

Mitomicina-C: antibiótico antitumoral utilizado en el tratamiento de cáncer de mama, pulmón, tumores digestivos, en instilaciones intravesicales en el carcinoma superficial de vejiga.

Mitoxantrona: derivado sintético antracílico, utilizado en el tratamiento del cáncer de mama y en el tratamiento de neoplasias hematológicas.

O: vincristina:

Ondansetrón: antiemético potente que bloquea los receptores 5HT3. Se emplea a la dosis de 24 mg/día.

Paclitaxel: alcaloide extraído de la raíz del *Taxus brevifolia*, es una medicación muy activa tanto en el carcinoma de ovario como de mama o pulmón. Es el primer derivado de los taxanos.

Port-a-cath: sistema de catéter implantable compuesto por una cámara subcutánea (reservorio) conectada a una vena, permite la administración de medicación con mayor seguridad y facilidad. Debe heparinizarse cada cuatro semanas.

T: tamoxifeno.

Tamoxifeno: antiestrógeno (en realidad es un estrógeno débil) empleado en el tratamiento del carcinoma de mama, tanto en estudios de quimioterapéutica como en adyuvancia, neoadyuvancia y avanzado.

Tropisetron: antiemético potente bloqueante de los receptores 5HT3. Se emplea menos que *Granisetron* a *Ondansetron*.

V: vincristina.

Vinblastina (Vb o VBL): junto a vincristina y vindesina constituye los alcaloides naturales de las vincas; una modificación de su molécula ha dado lugar a un alcaloide semisintético vinorelbine. Se caracteriza por carecer de neurotoxicidad como la vincristina y tener mayor mielotoxicidad que la vindesina.

Vinca (Alcaloides de la): son un grupo de agentes antitumorales muy activos, vinblastina, vincristina y vindesina son tres derivados naturales; vinorelbine es un derivado semisintético derivado de vinblastina.

Vincristina: junto a vinblastina y vindesina son los tres alcaloides naturales de la vinca. Es fundamentalmente un agente neurotóxico prácticamente sin toxicidad hematológica.

Esquemas de combinación de drogas

A.C: combinación de Adriamicina y ciclofosfamida (esquema extensamente empleado en cáncer de mama).

C.A.F (CAF): es un esquema extensamente empleado en cáncer de mama compuesto por: ciclofosfamida Adriamicina y fluoruracilo.

C.M.F: probablemente el más extenso de los esquemas de poliquimioterapia utilizado en cáncer de mama, fue ideado en el Instituto de Tumores de Milán como una simplificación del esquema de Cooper y consiste en la administración de ciclofosfamida - metotrexate y fluoruracilo.

Cooper (esquema de) (CMFVP): consistente en la aplicación de ciclofosfamida-metotrexate-fluoruracilo-vincristina y prednisona.

DA: docetaxel - doxorubicina: esquema utilizado en cáncer de mama con carácter investigacional.

FACT: ver CAF.

FEC: esquema de tratamiento en cáncer de mama

en el cual se combinan: fluoruracilo epiadriamicina y ciclofosfamida.

FECMP: esquema de poliquimioterapia para cáncer de mama consistente en: fluoruracilo-epiadriamicina - ciclofosfamida - metotrexate-prednisona.

NA: navelbine - adriamicina. Esquema de poliquimioterapia empleado en cáncer de mama.

MM: combinación de metotrexate - mitomicina C- mitoxantrona, útil en cáncer de mama recaído a antraciclinas.

NM: vinorelbine - mitoxantrona esquema empleado en cáncer de mama en segunda línea.

TA: combinación de paclitaxel - doxorubicina, empleada en estudios fase II con variable tasa de respuesta y elevada cardiotoxicidad.

VAC: régimen de poliquimioterapia en el cual se combinan: vincristina - adriamicina cisplatino.

SITUACIONES ESPECIALES EN CANCER DE MAMA

Carcinomas no invasores de la mama carcinoma in situ

Como hemos visto (ver Patología), el carcinoma de la mama se origina, en su comienzo, como una proliferación atípica del epitelio de los lobulillos mamarios o de los conductos galactóforos, la que rellena, total o parcialmente, la luz de los mismos. Luego infiltra el estroma circundante convirtiéndose en un carcinoma invasor.

Es decir que a partir del epitelio normal de los conductos y de los lobulillos mamarios, en una progresión a través de estadios intermedios, se desarrolla el carcinoma de la mama, cuya fase más temprana y de mejor pronóstico, es la forma *in situ*.

De acuerdo a esto, los carcinomas mamarios pueden clasificarse como:

- Carcinomas no infiltrantes o no invasores (carcinoma *in situ*).
- Carcinomas infiltrantes o invasores.

En este punto es importante aclarar el concepto de la "no invasión" o "no infiltración" del estroma. En realidad, es más preciso hablar de ausencia de infiltración "evidente" del estroma, ya que así no se descarta la existencia de una posible infiltración no representada en los cortes histológicos estudiados y sólo se afirma que ésta puede no ser evidente en los mismos.

Esto se debe a que la frontera conducto comprometido-estroma puede ser muy extensa y el patólogo puede no comprender la totalidad de la misma en los cortes estudiados aunque éstos sean numerosos. Este concepto se aplica al carcinoma intraductal y explicaría el 2% de los casos de carcinoma "intraductal" con metástasis axilares. Si fuese posible hacer un número ilimitado de cortes de la lesión, lo que exce-

dería la capacidad operativa de un laboratorio de patología, se encontrarían, en estos casos, focos de infiltración del estroma.

Los carcinoma ductales y lobulillares de la mama son biológicamente y morfológicamente distintos y estas diferencias son aún más destacables en las formas *in situ* o no infiltrantes.

Ambas lesiones consisten en proliferación de células atípicas confinadas a los conductos, lobulillos o a ambas estructuras, sin evidencia demostrable, por microscopía óptica, de invasión del estroma.

Estas dos formas de carcinoma *in situ* son diferentes desde el punto de vista de sus características clínicas, histopatológicas, comportamiento biológico y opciones terapéuticas: mientras el carcinoma lobulillar *in situ* es una lesión cuestionada como un verdadero precursor del carcinoma (es considerado actualmente como un marcador de riesgo de desarrollo de un carcinoma infiltrante), el carcinoma intraductal es, por lo menos, un verdadero precursor del carcinoma infiltrante.

CARCINOMA LOBULILLAR "IN SITU" (CLIS)

"Es el carcinoma que compromete los díctulos intralobulillares, a los cuales rellena y distiende, sin invasión del estroma" (OMS, 1976).

Sinonimia

Los sinónimos utilizados para esta entidad son: carcinoma intralobulillar, carcinoma lobulillar no infiltrante, carcinoma lobulillar sin infiltración evidente del estroma; neoplasia lobulillar (Haagensen).

Histología

El CLIS está constituido por una proliferación de células epiteliales atípicas pequeñas y uniformes, que llenan y distienden los lobulillos, conservando la arquitectura lobulillar. Algunas células presentan citoplasma claro, pueden tener vacuolización mucinosa intracitoplasmática y se observa una pérdida de cohesividad celular; la atipia celular es discreta y hay un bajo índice mitótico.

El CLIS puede extenderse a los conductos tributarios de los lobulillos involucrados; en este caso, la proliferación rellena la luz de los mismos pero con las características citológicas de la neoplasia lobulillar, es decir, de células pequeñas y uniformes, a diferencia del carcinoma *in situ* primitivo del conducto, cuyas células presentan pleomorfismo nuclear.

Una imagen histológica que puede encontrarse característicamente en el CLIS es la que se ha comparado a las hojas de un trébol, con las ramificaciones lobulillares dilatadas y llenas por la proliferación atípica y centradas por un conducto intralobulillar.

El CLIS es habitualmente un hallazgo histológico en un tejido glandular mamario de caracteres macroscópicos normales o de una displasia, ya que no tiene expresión macroscópica.

En el CLIS no se observan habitualmente alteraciones reactivas en el estroma circundante y la única alteración estromal es el colapso del estroma intralobulillar cuando hay una marcada dilatación de las ramificaciones lobulillares llenas por la proliferación celular. El CLIS tampoco presenta necrosis.

El *carcinoma lobulillar in situ* debe diferenciarse de:

- La extensión al lobulillo de un carcinoma ductal. En esta situación se observa el relleno de las ramificaciones lobulillares por células más grandes e irregulares, con definida atipia nuclear e índice mitótico elevado, dependiendo por supuesto del grado del carcinoma ductal. Además, mientras el carcinoma *in situ* primitivo del lobulillo rellena completamente las ramificaciones lobulillares, en la extensión intralobulillar de un carcinoma ductal, la luz de aquéllas está generalmente conservada.

- La hiperplasia lobulillar atípica (HLA). El diagnóstico diferencial entre estas dos entidades es más cuantitativo que basado en los aspectos puramente morfológicos o citológicos de la proliferación atípica. El carcinoma lobulillar *in situ* es aquella lesión que compromete más de la mitad de los acinos de un lobulillo y éstos están aumentados, por lo menos, al doble de su tamaño. Si la lesión es menor que lo expresado, se trata de una hiperplasia lobulillar atípica. En esta última, además, puede estar conservada la luz de los acinos, mientras que en el carcinoma la proliferación rellena la misma. En realidad, no está muy bien definido el límite entre el CLIS y la HLA, si bien esta diferencia es más que nada teórica y no tiene una aplicación práctica, ya que la conducta terapéutica no varía en estas dos situaciones.

El CLIS habitualmente no presenta microcalcificaciones y, si las tiene, son generalmente muy finas y sólo visibles histológicamente, pero su diámetro está por debajo del poder resolutivo de la radiología. Sólo en algunos casos poco frecuentes, el CLIS puede asociarse a microcalcificaciones más gruesas y visibles radiológicamente.

Si bien el depósito de microcalcificaciones específicamente sobre la lesión de CLIS es poco frecuente, puede observarse, en cambio, la asociación de CLIS, como hallazgo, en casos con microcalcificaciones radiológicas depositadas sobre estas lesiones proliferativas benignas o malignas.

En casos de CLIS con extensión intraductal la misma puede tener focos gruesos de calcificaciones, visibles radiológicamente, en forma similar a los carcinomas ductales *in situ*.

Características clinicopatológicas

El carcinoma lobulillar *in situ* se caracteriza porque:

- No tiene expresión clínica.
- No tiene expresión mamográfica, ya que no produce alteración de la trama del estroma glandular y raramente tiene microcalcificaciones (en general, cuando se las ve, éstas se relacionan con patología adyacente de otro tipo) y si las tiene, son tan finas que están por debajo del poder resolutivo de la radiología.
- No tiene expresión macroscópica (el tejido parece macroscópicamente normal o displásico). Estas características explican el hecho de que constituya un hallazgo en la investigación de otra patología.

Frecuencia

No existe forma fidedigna de estimar su incidencia en la población general, debido al hecho de que el CLIS no forma tumor palpable ni tiene expresión clínica y sólo se lo puede indentificar como un hallazgo en un estudio microscópico de un tejido mamario que ha requerido biopsia por alguna otra patología. La única información que se puede reunir acerca de su frecuencia es cuántas veces ocurre en relación con todas las lesiones benignas diagnosticadas o, de otro modo, en material de autopsias. De esta forma, la mayoría de los autores estima una frecuencia del 2 al 3%.

Distribución etaria

El CLIS es una enfermedad de la mujer premenopáusica; algunos autores plantean la posibilidad de regresión en la postmenopausia, lo que se relacionaría con el nivel hormonal. Este concepto tendría importancia desde el punto de vista terapéutico, en relación al uso del tamoxifeno en planes de quimioterapia preventiva.

Multicentricidad y bilateralidad

El carcinoma lobulillar, tanto en la forma *in situ* como la infiltrante, tiene un alto riesgo de multicentricidad y bilateralidad. La primera, según los distintos autores, varía entre un 58 y un 86%, con un promedio de un 71%. El riesgo de bilateralidad está entre un 9 y un 52%, con un promedio del 28%.

Potencial biológico

Es necesario destacar algunos aspectos fundamentales de este tipo de carcinoma:

- El CLIS o "neoplasia lobulillar" se presenta en focos múltiples en una o ambas mamas.
- No da metástasis.
- Predisponde a la formación ulterior de un carcinoma, a veces luego de un intervalo muy prolongado.
- Los carcinomas que se forman ocurren con la misma frecuencia en la mama contralateral que en la que se hizo el diagnóstico original de la "neoplasia lobulillar".
- Estos carcinomas suelen ser de varios tipos histológicos, algunos de pronóstico favorable y no son necesariamente de tipo lobulillar.

Metodológicamente es difícil hablar de su "historia natural", ya que para diagnosticarlo es necesario extirparlo. Por esta razón, los estudios se basan en dos tipos de evidencias circunstanciales:

- 1- El seguimiento de las pacientes a las que se les diagnosticó un CLIS y que luego, a lo largo del tiempo, desarrollan un carcinoma infiltrante.
- 2- El hallazgo simultáneo de un CLIS y un carcinoma infiltrante asociados.

Ya se ha hecho referencia a la importancia de tener en cuenta el tiempo de seguimiento, ya que se observa un aumento en el riesgo de desarrollar el carcinoma invasor a medida que aumenta el tiempo de seguimiento.

También hay que destacar el hecho que el CLIS no es necesariamente precursor de un carcinoma lobulillar infiltrante, sino que puede preceder a un carcinoma ductal infiltrante.

Con todos estos elementos se concluye que el CLIS "es una enfermedad que predispone en limitada medida el desarrollo de un carcinoma ulterior, colocando a la paciente en un grupo de mayor riesgo de desarrollar un carcinoma infiltrante, no siempre lobulillar, en un alto porcentaje de los casos de tipo ductal, aunque en un lapso de tiempo que puede ser muy largo y afectando la predisposición de ambas mamas".

Tratamiento

Por todo esto, el criterio terapéutico actual es el control estricto exclusivamente, quedando una actitud más agresiva reservada para casos aislados, sólamente justificados por una cancerofobia extrema o una muy marcada historia familiar de cáncer de mama.

CARCINOMA DUCTAL *IN SITU* (CDIS)

"Es el carcinoma originado en los conductos mamarios que no invade el estroma circundante y que se caracteriza por cuatro patrones de crecimiento:

sólido, comedónico, papilar, cribiforme y clinging carcinoma", OMS, 1976.

Sinonimia

Los sinónimos utilizados para esta entidad son: carcinoma intraductal, carcinoma intracanalicular, carcinoma ductal no infiltrante, carcinoma ductal sin infiltración evidente del estroma, carcinoma ductal no invasor.

En nuestro medio se ha generalizado el uso del término "carcinoma intraductal", que describe la característica fundamental de esta lesión, es decir, que se trata de conductos mamarios que contienen una proliferación epitelial atípica en su interior y que ésta no sobrepasa los límites de esos conductos. Sin embargo, algunos autores utilizan este término en los casos en que también hay un carcinoma invasor, o bien no hacen diferencia clara entre las formas in situ y las invasoras.

En los casos en los que se denomine carcinoma intraductal al componente intraductal de una lesión invasora, este término haría referencia exclusivamente a la presencia de la proliferación dentro de los conductos y no a su origen en los mismos y al hecho que esta proliferación no ha atravesado la membrana basal. Probablemente sea ésta la explicación por la cual, en la bibliografía en general, se utiliza el término "carcinoma ductal *in situ*".

En realidad se debería utilizar el término "carcinoma ductal sin infiltración evidente del estroma", por los motivos ya explicados, sobre todo, en los casos de CDIS más extensos, con alto grado nuclear y con un estroma con alteraciones reactivas que nos haga sospechar algún posible foco de infiltración del estroma; hay que recordar que estas formas de CDIS pueden presentar metástasis axilares, ciertamente debidas a focos mínimos de invasión del estroma, aunque el patólogo no haya visto la invasión en los cortes que estudió.

Como puede verse, el CDIS es una entidad, por el momento confusa, muy variable y heterogénea, con respecto a sus aspectos morfológicos, biológicos y de comportamiento o pronóstico, que ha sido extensamente estudiada en estas últimas dos décadas, a medida que ha aumentado la frecuencia de su hallazgo, en la era mamográfica.

Histología

Histológicamente el CDIS está constituido por una proliferación de células más grandes que las que forman el CLIS, con núcleos hipercromáticos, en algunos tipos más uniformes, como en los grados bajos y, en otros, más pleomórficos, como en el clásico patrón comedociano y en los grados altos en general. En estos últimos se observan numerosas figuras de mitosis atípicas. Actualmente, como se verá, es

fundamental evaluar el grado nuclear de los CDIS, ya que éste constituye un elemento histológico de gran valor en la decisión de la conducta terapéutica.

Hasta hace muy pocos años, la clasificación de los CDIS se basaba exclusivamente en criterios de patrón histológico, sin tener en cuenta las características citológicas, principalmente el grado nuclear. En este sentido, si la proliferación epitelial atípica rellena totalmente el conducto, constituye el patrón sólido del CDIS.

- El tipo cribiforme se caracteriza por la formación de trabéculas rígidas y anastomosadas a veces en forma de arcos ("puentes romanos").
- En el tipo papilar, la proliferación epitelial adopta una disposición papilar, formando ejes conectivos delgados revestidos por el epitelio atípico.
- En el tipo "clinging", las células epiteliales atípicas están limitadas a la periferia de los conductos, a los cuales tapizan, pero sin rellenarlos, en forma de uno, dos o pocas hileras de células; clásicamente se consideró que se originaba en un comedocarcinoma con necrosis y reabsorción de la misma o por una excesiva descamación de células atípicas, por su falta de cohesividad, aunque también podría originarse de novo.

Este patrón especial de CDIS plantea un problema que es el de su subdiagnóstico, ya que al tratarse de unas pocas hileras de células atípicas que tapizan la pared del conducto, se lo puede confundir, en un examen ligero, con las alteraciones reactivas del epitelio ductal en una galactoforitis crónica, al no reconocer la atipia celular y considerar la alteración celular como reacional al proceso inflamatorio, especialmente en una biopsia intraoperatoria.

El patrón comedociano de CDIS es aquel que presenta focos de necrosis central en los conductos dilatados y llenos por células atípicas; la necrosis se expresa macroscópicamente por la salida de un material amarillento y espeso ("comedones") contenido en los conductos dilatados al comprimir el tejido, característica que le da el nombre de "comedocarcinoma". Sobre estos focos de necrosis se pueden depositar focos de microcalcificación evidenciables radiológicamente, ya que es el comedocarcinoma la forma de CDIS que característicamente presenta microcalcificaciones radiológicamente gruesas y agrupadas.

En el carcinoma comedónico, el grado nuclear es alto y hay numerosas figuras de mitosis, algunas atípicas; ya hace algunos años que, para establecer un diagnóstico de carcinoma comedociano, se le da más importancia al grado nuclear alto que a la presencia de una necrosis extensa. Esta forma de CDIS es la de peor pronóstico, con un potencial agresivo distinto de los otros tipos de CDIS y con índices de mayor agresividad como mayor frecuencia de aneuploidía y porcentaje de células en fase S.

Para algunos autores, estos cuatro patrones distintivos de CDIS representarían pasos sucesivos en la evolución hacia el carcinoma invasor. Las fases más tempranas se caracterizarían por la proliferación de algunas hileras de células tapizando el conducto y la presencia de pequeñas formaciones papilares que crecen hacia la luz (también llamada forma "micro-papilar"). Estas formas tempranas de CDIS, de bajo grado nuclear, presentarían la dificultad del diagnóstico diferencial con las hiperplasias, problema al que luego se hará referencia. A medida que este patrón papilar progresara, las papilas confluyen y delimitan luces secundarias, hasta dejar pequeños espacios redondeados entre los nidos sólidos de células epiteliales atípicas. Estas células cada vez presentan mayor grado de atipia y pleomorfismo. Esto constituiría el patrón "cribiforme". La obliteración de estas pequeñas luces secundarias daría lugar al patrón "sólido" y finalmente, la falta de irrigación en el centro de los conductos determinaría la necrosis central característica de la forma "comedocianina".

Con respecto al "clinging carcinoma", ya se han referido sus hipótesis histogenéticas.

Evolución histórica de la clasificación de los CDIS

Década del '40

El carcinoma ductal no invasor fue establecido como una entidad patológica en 1946 por Foote y Stewart, distinta de sus precursores benignos y de su contraparte maligna. En 1960, Gillis y Col. lo denominaron carcinoma ductal *in situ* y en ese tiempo se consideraba una lesión maligna de pronóstico favorable, pero riesgosa y que, por lo tanto, requería mastectomía.

Década del '60

Al final de la década del '60, el concepto de "carcinoma mínimo", propuesto por Gallagher y Martin, englobaba al CLIS, al CDIS y al carcinoma invasor menor de 0,5 cm. Estas tres entidades son biológicamente distintas y tienen distintas implicancias terapéuticas, por lo cual, el término de "carcinoma mínimo", que englobaba un grupo heterogéneo de lesiones, tenía solamente sentido en la época en que el tratamiento habitual del carcinoma mamario era la mastectomía, tratando de delimitar un grupo de pacientes en las cuales las características de la lesión permitieran una actitud más conservadora, pero actualmente ha caído en desuso.

Década del '80

La primera clasificación de los CDIS, utilizada hasta la década del '80 inclusive, los dividía según su

patrón histológico, como lo enuncia la definición de la OMS de 1976, en:

- Sólido.
- Cribiforme.
- Papilar.
- Comedocarcinoma.
- "Clinging".

Luego se separó a la forma comedociana del resto de los patrones de CDIS, reconociendo su peor pronóstico y su mayor agresividad; de este modo, hasta hace muy pocos años, se separaba a los CDIS en:

Forma Comedónica	Comedocarcinoma.
Formas No Comedónicas	Sólido. Cribiforme. Papilar. "Clinging".

Todavía hacia fines de la década del '80, algunos autores no aceptaban esta división en formas no comedocianas y comedocianas. El uso de esta clasificación dicotómica se generalizó en la primera mitad de nuestra década.

Como ya se ha dicho, el término comedocarcinoma hace referencia a la presencia de una extensa necrosis central de la proliferación contenida en el conducto que, a la compresión del tejido, sale en forma de un material amarillento y espeso; es decir que es un término puramente descriptivo. Por otra parte, en esos momentos todavía había discrepancia entre distintos autores en cuanto a los criterios para considerar a un CDIS como comedociano, a saber: alto grado nuclear, dilatación del conducto, necrosis central o la combinación de todos ellos.

A partir del aumento de la frecuencia del hallazgo del CDIS y, por lo tanto, de su estudio exhaustivo y de su mejor comprensión, se le comenzó a dar más importancia al grado nuclear que a la presencia o no de necrosis y para algunos autores, todo CDIS con un alto grado nuclear debía ser considerado como comedónico, tuviera o no dilatación ductal y necrosis central. Es decir, que se ampliaba el concepto de comedocarcinoma, extendiéndolo a todos los CDIS con alto grado nuclear, con necrosis, pero no necesariamente tan extensa. Aparece así un concepto muy importante, que es el de la graduación de los CDIS, que del mismo modo que los carcinomas ductales infiltrantes, pueden graduarse en Grado nuclear I, II y III, de acuerdo a la morfología del núcleo. Los CDIS de alto grado nuclear (GN II-III) se comportan más agresivamente.

Actualmente

Finalmente, se llega a la actualidad, separando a los CDIS en:

- Alto grado.
- Grado intermedio.
- Bajo grado.

Esta clasificación o graduación de los CDIS comienza a difundirse y a utilizarse en forma generalizada recién a partir de 1995 y ha sido formulada por el grupo de Silverstein y Lagios, autores éstos que han estudiado exhaustivamente al CDIS. Esta clasificación se denomina "Clasificación Pronóstica de Van Nuys" y con ella quedan definidos tres grupos diferentes de pacientes de CDIS, con distintivo pronóstico cada uno de ellos.

Grados del carcinoma ductal in situ.

La clasificación de Van Nuys divide a los CDIS en:

- Alto grado (grupo 3).
- Grado intermedio (que serían los de bajo grado con necrosis, grupo 2).
- Bajo grado (sin necrosis, grupo 1).

Esta división se basa principalmente en dos criterios puramente morfológicos:

- El grado nuclear, más importante debido al reconocimiento general por parte de los distintos autores acerca de que los CDIS de alto grado nuclear son de peor pronóstico que los de bajo grado nuclear.
- La presencia de necrosis de tipo comedociana, debido a que es fácilmente reconocible y sugiere un peor pronóstico. Con estos elementos quedan determinados los tres grupos mencionados que, como se verá más adelante, tienen diferentes probabilidades de presentar recidivas luego de un tratamiento conservador y, por lo tanto, diferente pronóstico. Esta clasificación, al estar basada en elementos simples y objetivos tiene una mejor reproductibilidad.

En síntesis... el CDIS no constituye una única entidad ni un grupo homogéneo de lesiones sino, más bien, un espectro de lesiones heterogéneas, que van desde las formas iniciales y de bajo grado, difíciles de identificar, especialmente si son pequeñas y cuyo diagnóstico diferencial con las hiperplasias epiteliales puede ser difícil, hasta las formas más avanzadas, como la comedónica, cuya dificultad diagnóstica pasa por la presencia o no de invasión del estroma. Es decir que los posibles diagnósticos diferenciales son muy variados.

Edad de incidencia

La edad promedio de las pacientes con CDIS está entre 54 y 56 años, no observándose diferencias sig-

nificativas entre estas pacientes y aquellas con carcinoma invasor; éste sería un elemento más que apoyaría la relación tan "cercana" entre el CDIS y el carcinoma invasor.

Frecuencia

La frecuencia del CDIS aumentó con el advenimiento de la mamografía. En la era premamográfica, era solamente un hallazgo ocasional, pero su frecuencia se ha ido incrementando, ya que es la forma de carcinoma "in situ" que más frecuentemente se descubre con la radiología.

Formas de presentación

Con respecto a las formas de presentación en la actualidad, la mayoría de los CDIS son lesiones pequeñas, no palpables, mientras que hace algunos años, más del 50% se presentaba como masa palpable.

El CDIS puede descubrirse clínicamente a partir de un tumor palpable, de un derrame sanguíneo por el pezón o más raramente, como una enfermedad de Paget. En la actualidad, la forma más frecuente de presentación es como imágenes radiológicas de microcalcificaciones, sin tumor palpable, que llevan a efectuar una biopsia radioquirúrgica. En algunos casos también puede ser un hallazgo en una biopsia mamaria efectuada por otra patología.

Es evidente que el uso de la mamografía ha resultado no sólo en un aumento de la incidencia del CDIS, sino también en un predominio de las formas no palpables y microscópicas. Esto lleva a una visión más optimista del problema, ya que estas formas de CDIS son las de mejor pronóstico.

El 90% de los carcinomas que se diagnostican por la presencia de microcalcificaciones radiológicas son lesiones "in situ" y el 80% de ellos son CDIS. Aproximadamente el 10% de las biopsias de mama por lesiones palpables y el 40-50% de las lesiones malignas no palpables son carcinomas in situ.

Estas formas de presentación están íntimamente ligadas a los tipos histológicos de CDIS, ya que las formas más extensas y con más alteraciones reactivas del estroma son las que pueden presentarse como un nódulo palpable. A su vez, si son comedocianas, seguramente presentarán microcalcificaciones radiológicas. Las formas más pequeñas y de bajo grado, por su parte, pueden corresponder a hallazgos en biopsias de mama por patología benigna.

Multicentricidad y Bilateralidad

El carcinoma de la mama probablemente se origine a partir de distintos focos en el tejido glandular mamario. Esto se basaría en la heterogeneidad de las lesiones y en la alta incidencia de focos ocultos de tumor en las mamas con CDIS. El porcentaje de

multicentricidad es mayor para el CDIS que para el carcinoma infiltrante y, según las distintas series, varía entre un 10 % y un 66 %.

Potencial biológico

Con respecto al potencial biológico del CDIS se puede evaluar mediante el seguimiento de las pacientes no tratadas, es decir, pacientes cuyas lesiones, en su momento, no fueron diagnosticadas adecuadamente como CDIS y, por lo tanto, no se las trató. Se plantean entonces dos cuestiones:

- ¿Cuántas de ellas desarrollaron carcinoma invasor?
- ¿Qué intervalo de tiempo medió entre ambas lesiones?

Las respuestas varían según las series.

De acuerdo a los pocos estudios con muchos años de seguimiento, a pesar del escaso número de casos, se podría establecer un riesgo de desarrollar un carcinoma invasor luego de un CDIS del 30 al 50%. Estos carcinomas infiltrantes se desarrollaron en los 10 años posteriores al diagnóstico y no sólo en la misma mama, sino también en el mismo cuadrante que el tumor original. Esto marcaría una diferencia fundamental entre el CDIS y el CLIS.

El CDIS es un verdadero precursor del carcinoma.

Otra evidencia acerca del potencial maligno o de "precursor" del CDIS es la asociación del mismo simultáneamente con un carcinoma ductal infiltrante. Esto estaría avalado por el hecho que cuando el CDIS está presente como componente intraductal del carcinoma invasor, los grados de diferenciación coinciden. Es decir que los CDIS bien diferenciados se asocian con los carcinomas infiltrantes bien diferenciados y los pobremente diferenciados, con los carcinomas infiltrantes grado II y III.

Ya se ha dicho que el CDIS puede asociarse al carcinoma invasor y combinarse en distintas proporciones, dando lugar a dos entidades diferentes como el "carcinoma ductal infiltrante con predominio del componente intraductal" y al "carcinoma ductal infiltrante con componente intraductal extensivo". También se ha dicho que este "componente intraductal extensivo" es considerado un importante marcador para predecir recidivas. Sin embargo, en la actualidad, cada vez se le da mayor importancia a los márgenes de la resección. Es decir que, aún tratándose de un "componente intraductal extensivo", el riesgo de recurrencia local luego del tratamiento no aumentaría si hay buenos márgenes libres de lesión.

Este concepto, que podríamos denominar la "suficiencia" de los márgenes de la resección, tiene un peso fundamental en la decisión terapéutica, tanto es así, que es uno de los elementos en los que se basa el

"índice pronóstico de Van Nuys". Recordamos que los otros dos elementos son el tamaño de la lesión y las características histopatológicas (grado nuclear, presencia de necrosis, etc.).

Diagnóstico diferencial entre el CDIS y las hiperplasias epiteliales ductales.

Discrepancias diagnósticas

El diagnóstico diferencial entre el CDIS y las hiperplasias epiteliales se basa fundamentalmente en:

- la presencia de necrosis
- la atipia celular
- el pleomorfismo
- otras características de las células y el patrón histológico.

Estos elementos son útiles en los casos de CDIS de tipo comedónico, "clinging" con necrosis, sólido y cribiforme, especialmente lesiones extensas. Las formas papilares, algunas formas de tipo "clinging" y las formas de CDIS constituidas por focos muy pequeños de tumor, pueden representar un diagnóstico diferencial muy complicado.

El tema del diagnóstico diferencial entre CDIS y la hiperplasia atípica propiamente dicha ha sido motivo de discusión y desacuerdo entre los patólogos, especialmente cuando se trata de formas pequeñas de CDIS. Los estudios de Page y Dupont han contribuido mucho al esclarecimiento de este tema. Para Page, las lesiones que miden menos de 2 a 3 mm de diámetro mayor deben ser consideradas hiperplasias (con o sin atipia) y no carcinoma "in situ". El problema fundamental del diagnóstico diferencial carcinoma *in situ*/hiperplasia es la falta de reproducibilidad de estos diagnósticos, muchas veces basados en elementos sutiles y dependientes de la subjetividad del observador.

Dificultades para el diagnóstico de la invasión inicial del estroma Combinación de formas intraductales e invasoras

En el otro extremo del espectro, es decir, en los CDIS extensos, con patrón comedionario, se presenta el problema de descartar la presencia de focos de invasión del estroma. Para ello, además de contar con un gran número de cortes histológicos representativos de la lesión, son de fundamental importancia las características del estroma que rodea a los conductos comprometidos. Las alteraciones reactivas del estroma que hacen sospechar la presencia de algún foco de invasión son, principalmente, la desmoplasia y la fibrosis periductal, la infiltración linfocitaria marcada y la angiogénesis.

Es en los casos en que no se observan focos "evidentes" de invasión del estroma, pero sí marcadas al-

teraciones reactivas del mismo, en los que se aplica el concepto de la "falta de infiltración evidente del estroma" y debe quedar claro que existe tal posibilidad de invasión para definir la conducta terapéutica.

En el caso de observarse focos muy pequeños de invasión inicial del estroma a partir de los conductos comprometidos, esta entidad se denominaría, para algunos autores, "CDIS con focos de microinvasión del estroma".

Es importante tener en cuenta que hay "artefactos de técnica" que pueden simular focos de invasión del estroma. Estos son:

- la ruptura del tejido debido a la biopsia, ya sea "core-biopsy" o biopsia quirúrgica.
- el electrobisturí que "quema" las zonas más marginales del tejido extirpado, produciendo alteraciones en la estructura histológica.
- el implante de células tumorales a lo largo del trayecto de la aguja, cuando ha habido una punción previa, tanto en la punción-aspiración con aguja fina, como en la "core-biopsy" o punción con aguja gruesa.

Es importante aclarar la diferencia entre el citado "carcinoma ductal con predominio del componente intraductal" y el denominado carcinoma ductal infiltrante con "componente intraductal extenso". Este último es cualquier carcinoma ductal infiltrante que tiene numerosos conductos llenos por proliferación epitelial atípica intraductal, tanto dentro del tumor infiltrante como en el tejido glandular mamario adyacente al mismo.

Esta forma marca a una paciente de mayor riesgo de recurrencia luego de un tratamiento conservador, ya que es un carcinoma infiltrante común que además, al tener un extenso componente intraductal, tiene un mayor riesgo de multicentricidad en el resto de la glándula y, por lo tanto, de recurrencia luego de una cuadrantectomía; clásicamente se lo considera un importante marcador para predecir recidivas, aunque actualmente se le da también gran valor a la evaluación de los márgenes, tema al que se hará referencia más adelante.

Es decir, que el CDIS puede asociarse al carcinoma invasor y combinarse en distintas proporciones. Para algunos autores, los tipos de componente intraductal guardan relación con los grados de carcinoma invasor.

Ya se ha dicho que el CDIS puede asociarse al carcinoma invasor, pero el problema es cómo se explicaría esta asociación. El componente *in situ* de un carcinoma invasor podría ser el "punto de origen" de dicho carcinoma o bien la extensión del mismo a las estructuras díctulo-lobulillares ya existentes.

En este último punto, con respecto al diagnóstico diferencial de los CDIS, también concierne a las formas comedocianas extensas, en las que se puede plantear el diagnóstico diferencial con lo que se denomina el "comedo-like" carcinoma. Este es un carcinoma ductal infiltrante que adopta un patrón come-

docrino, es decir que infiltra en forma de cordones gruesos de células atípicas, con necrosis central, que parecen conductos llenos.

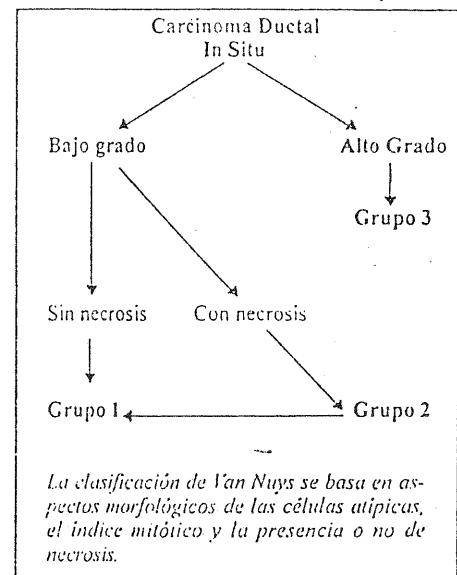
Clasificación de Van Nuys Índice pronóstico de Van Nuys "Score" de Van Nuys (Tablas 35-23 y 24)

Como ya se ha visto, en 1995, Silverstein y col., publican una "nueva clasificación pronóstica para el CDIS", en la cual quedan definidos tres grupos diferentes y fácilmente reconocibles de CDIS; las pacientes correspondientes a estos tres grupos tendrían distintas probabilidades de recurrencia luego de un tratamiento conservador y, por lo tanto, distinto pronóstico.

La clasificación fue aplicada a 425 pacientes con CDIS, entre 1979 y 1994; 187 tratadas con mastectomía y 238 con tratamiento conservador (99 con excisión y 139 con excisión y radioterapia). Se considera a las sometidas a tratamiento conservador, hasta 1988, en general, con radioterapia posterior y, desde 1989, de acuerdo al estado de los márgenes: no comprometidos, sin radioterapia y comprometidos, con radioterapia.

Esta clasificación se desarrolló en base a dos criterios puramente morfológicos: el grado nuclear y la presencia de necrosis de tipo comedónica. Pero estos elementos morfológicos, aunque de fundamental importancia, no son suficientes para definir, por sí solos, la conducta terapéutica. Es por esto que, a partir

Tabla 35-23. Clasificación de Van Nuys



La clasificación de Van Nuys se basa en aspectos morfológicos de las células atípicas, el índice mitótico y la presencia o no de necrosis.

Tabla 35-24. Carcinoma Ductal in situ. Índice de Van Nuys.

	Tamaño	Márgenes	Clasificación Patológica
1	hasta 15 mm	10 mm	bajo grado sin necrosis
2	16-40 mm	1-9 mm	bajo grado con necrosis
3	> 40 mm	1 mm	alto grado.

de la "Clasificación Patológica de Van Nuys", que sólo tiene en cuenta aspectos histológicos del CDIS, se desarrolla el "Índice Pronóstico de Van Nuys", en el que a la "clase patológica", se le agregan dos importantes factores predictivos de recurrencia como son: el tamaño del tumor y los márgenes histológicos de la resección.

El "índice Pronóstico de Van Nuys" sería un intento de sistematización numérica que cuantifica tres elementos morfológicos predictivos de recurrencia local (tamaño tumoral, márgenes de la resección y clasificación patológica) para determinar distintos grupos con distintas probabilidades de recurrencia y distintas probabilidades terapéuticas.

Con estos elementos y asignando un puntaje por cada una de las variables en cada caso de CDIS, queda determinado el "Score de Van Nuys" que va de un mínimo de 3 a un máximo de 9.

El "score" mínimo de 3 correspondería a un CDIS de 15 mm de diámetro o menor, de bajo grado histológico y con 10 mm o más de márgenes libres de tumor hacia todos los bordes del fragmento extirpado. En este caso tendríamos:

tamaño = 1;

márgenes = 1

y clase patológica = 1.

La suma de estas tres variables daría un "score" de 3.

El "score" máximo de 9 correspondería a un CDIS mayor de 40 mm, de alto grado nuclear y con márgenes comprometidos o menores de 1 mm hacia alguno de los bordes del fragmento; en este caso tendríamos:

tamaño = 3.

márgenes = 3.

y clase patológica = 3.

La suma de estas tres variables nos arrojaría un score de 9.

La propuesta de tratamiento es la siguiente:

- SCORE 3 y 4: tratamiento quirúrgico conservador exclusivamente;
- SCORE 5, 6 y 7: tratamiento quirúrgico conservador y radioterapia;
- SCORE 8 y 9: mastectomía.

El score queda determinado utilizando los parámetros obtenidos luego de la escisión de la le-

sión. Pero éste puede ser un primer score, que luego puede ser mejorado con una re-operación.

Por ejemplo, en una paciente con un "score" de 8 o 9 que no acepta someterse a la mastectomía, con una nueva escisión o ampliación de la cirugía inicial, se le puede bajar el score y hacerla pasible de tratamiento radiante.

De la misma forma, una paciente con un score de 5 o 6, con márgenes comprometidos o menores de 1 mm, con una ampliación de la resección se le puede bajar el score y no someterla al tratamiento radiante.

Esta disminución del score sólo se puede lograr en pacientes con un score de márgenes de 2 o 3. De ninguna manera se puede bajar el score de tamaño o de clasificación patológica. Es más, en algún caso el score puede aumentar luego de la ampliación, ya que se puede encontrar un tumor de mayor tamaño que el observado originariamente, de un grado histológico mayor, presencia de necrosis de tipo "comedónica" o nuevos márgenes comprometidos.

Otra ventaja del índice Pronóstico de Van Nuys es que no requiere técnicas especiales costosas, sólo hace falta "un patólogo entrenado, con ganas de dedicarle tiempo y esfuerzo" al estudio de estos casos. Para determinar el tamaño de la lesión y el estado de los márgenes, se debe marcar la superficie externa del fragmento extirpado, con colorante, ya sea tinta china negra en todo el fragmento o de distintos colores en los distintos márgenes del mismo y procesar el material en forma seriada. Esto significa cortar todo el tejido glandular mamario en rodajas en forma seriada e incluirlas en la parafina en la misma forma; luego, de estos tacos de parafina obtenidos, realizar cortes seriados. De esta forma se puede evaluar el tamaño de la lesión y, por supuesto, los márgenes, ya que tenemos los bordes del fragmento marcados. Este procedimiento implica un costo adicional, pero éste está justificado desde el momento que, de otra manera, podemos no detectar la presencia de márgenes comprometidos o de microinvasión del estroma.

El punto más discutible es la correcta determinación de la "clasificación patológica", especialmente del grado nuclear. La gradación de los carcinomas ha sido siempre un tema controvertido y de dudosa reproducibilidad, pero fundamentalmente en el grado intermedio. Se podría decir que la identificación de los grados nucleares altos y de la necrosis de tipo comedociana son altamente reproducibles.

La incorporación de técnicas más costosas como los marcadores moleculares, por el momento, no muestra ventajas con respecto a la morfología clásica en la determinación del pronóstico de estas lesiones.

Como señala Silverstein, el Índice Pronóstico de Van Nuys puede ser un paso intermedio en el proceso de aprendizaje del CDIS, mientras siguen adelante los distintos estudios prospectivos randomizados. Pero, por el momento, es la única herramienta con la que contamos para decidir la conducta terapéutica. Los marcadores moleculares podrían, en un futuro, ser útiles, pero en la actualidad, no muestran ventajas en la evaluación pronóstica sobre la morfología clásica (grado nuclear, mitosis, necrosis, tipo de CDIS).

Por último, coincidimos con Silverstein en que para aplicar el Índice Pronóstico de Van Nuys sólo es necesario tiempo y esfuerzo del mastólogo, del especialista en diagnóstico por imágenes y del patólogo y, en el caso de este último, un trabajo meticuloso para evaluar correctamente y con la mayor exactitud las variables incluidas en el método.

Marcadores biológicos en el CDIS

Como ya se hizo mención, en la actualidad, el valor de los marcadores biológicos en el CDIS es muy limitado, ya que encarecen mucho el estudio de la lesión y no aportan más elementos que la morfología clásica en el momento de elegir una conducta terapéutica. Su utilidad se podría reducir a los estudios que tienen como objetivo dilucidar los aspectos biológicos de CDIS y su correlación con las clasifica-

ciones nuevas para poder, en algún momento, establecer definitivamente un manejo racional de todo este espectro de lesiones que denominamos CDIS.

Los marcadores biológicos más estudiados por los distintos autores son los que han demostrado mayor valor como factores pronósticos en el carcinoma invasor, entre los que se encuentran: el c-erb B-2, p 53, índices de proliferación y receptores hormonales para estrógeno y progesterona.

En general, la mayoría de los autores coinciden con Holland y col, en que los CDIS de alto grado o pobemente diferenciados expresan más frecuentemente el c-erb B-2, la proteína p 53, son aneuploides, presentan una mayor actividad proliferativa y son más frecuentemente negativos para la expresión de receptores hormonales. Los CDIS de bajo grado o bien diferenciados raramente expresan el c-erb B-2, la proteína p 53, suelen ser diploides, tienen índices bajos de proliferación y un alto porcentaje de los casos expresan receptores hormonales de estrógeno y progesterona. Los CDIS de grado intermedio muestran patrones intermedios o combinaciones de ambos patrones. Estos resultados coinciden con los observados en el carcinoma invasor.

Con respecto al CLIS, los estudios son mucho más limitados; por definición, el CLIS es un carcinoma *in situ* de bajo grado, por lo cual, los distintos autores coinciden, como ya mencionáramos, en que el CLIS presenta un alto porcentaje de positividad para receptores hormonales y otros factores pronósticos favorables como menor porcentaje de aneuploidía, falta de sobreexpresión de c-erb B-2 y expresión de otros factores pronósticos favorables como el nm23.

Tabla 35-25. Características de los Carcinomas "in situ" Ductal y Lobulillar.

	CDIS	CLIS
Edad promedio	56-59	46-49
Status menopáusico	70% postmenopáusicas	70% premenopáusicas
Expresión clínica	Masa palpable	ninguna
Enfermedad de Paget		
Derrame de pezón		
Signos mamográficos	microcalcificaciones	ninguno
Riesgo de desarrollar un carcinoma invasor	30-50% en 10 a 18 años	25-30% en 15-20 años
Lugar en que se desarrolla el carcinoma ulterior homolateral contralateral	99% 1%	50-60% 40-50%

Resumen comparativo entre CLIS y CDIS

Evidentemente, las dos formas de carcinoma *in situ* de la mama (el carcinoma lobular *in situ* -CLIS- el carcinoma ductal "in situ" -CDIS-) son entidades diferentes desde el punto de vista morfológico, biológico y de las implicancias clínicas (tabla 35-25).

El CLIS, descrito hace algo más de 50 años, pasó a ser "una forma rara" de cáncer de mama a ser un nuevo marcador de riesgo aumentado de desarrollar un carcinoma invasor. Por supuesto que se arribó a esta conclusión luego de muchos estudios, pero actualmente, la mayoría de los autores coinciden con respecto a la historia natural del CLIS: éste no sería un precursor obligado del carcinoma invasor, que se desarrollaría en aproximadamente el 20% de las pacientes, siendo semejante el riesgo para ambas mamas y no sólo para aquella en la que se observó la lesión.

El CDIS constituiría un grupo heterogéneo de lesiones con diferencias histopatológicas, radiológicas y biológicas y que podrían considerarse, por lo menos, precursores no obligados del carcinoma invasor, pero teniendo en cuenta el potencial maligno a corto plazo de las formas comedocianas. Por lo tanto los CDIS extensos, de tipo comedónico y de alto grado nuclear se podrían considerar verdaderos precursores del carcinoma invasor; mientras que las formas pequeñas y de bajo grado, desarrollarian un carcinoma invasor en la cuarta parte de los casos aproximadamente.

Estas diferencias en la historia natural o potencial biológico de este espectro heterogéneo de lesiones se verían reflejadas en la elección de la conducta terapéutica, que ha sido motivo de tantas controversias en los últimos años.

El papel de la Anatomía Patológica en el Diagnóstico y Manejo de las lesiones intraductales e intralobulillares

La patología tiene un papel fundamental en el diagnóstico y manejo de las lesiones intraductales e intralobulillares estableciendo, por una parte, el diagnóstico histopatológico de las lesiones y, por otra, su extensión e márgenes de seguridad. Estos elementos resultan fundamentales a la hora de tomar decisiones.

Es importante destacar que, en estas circunstancias, resulta imprescindible el trabajo mancomunado multidisciplinario del patólogo, el mastólogo y el radiólogo en el análisis de cada caso en particular.

Para ello es necesario que el patólogo, además del conocimiento de la histopatología, esté completamente familiarizado con las imágenes radiológicas, para saber interpretar qué es lo que está buscando y con aspectos clínicos, a fin de evaluar la repercusión

clínica de la información que debe suministrar el mastólogo. El radiólogo y el mastólogo, a su vez, deben estar mínimamente familiarizados con los aspectos histopatológicos para poder correlacionar los mismos con las imágenes radiológicas mejorar su interpretación sobre las posibilidades y limitaciones de la histopatología.

La situación ideal sería que cada caso fuera analizado en comité por los tres especialistas. Esto no ocurre con frecuencia, por las modalidades de trabajo de nuestro medio, entonces es necesario que el patólogo que estudia el material disponga de toda la información clínica y todo el material radiológico (senografía previa de la paciente y radiografías de la pieza) antes de comenzar el procesamiento del material. Una vez realizado el estudio deberá estar en comunicación personal con el mastólogo, además de emitir el informe formal por escrito, para analizar en conjunto las características del caso en función de la toma de decisiones.

También sería deseable que el radiólogo recibiese la información a fin de autoevaluar su interpretación de las imágenes, con el consiguiente mejoramiento de su eficiencia diagnóstica. En este sentido, cabe destacar cuánto acrecienta la capacidad del radiólogo cuando conoce la conclusión histopatológica de cada caso y a la vez, en qué medida se malogra una experiencia numéricamente importante si no logra llegar a saber cuál fue el resultado histopatológico final de las imágenes que estudió.

Dadas las distintas características clínicas y de presentación de las lesiones lobulares y ductales, se analizará por separado el papel de la patología en cada una de ellas.

Lesiones Lobullares

Tal como se ha dicho, las lesiones de hiperplasia lobular atípica y carcinoma lobular "in situ" no tienen expresión clínica, radiológica ni macroscópica propia.

Lesiones Ductales

Las lesiones atípicas originadas en los conductos son aquellas cuya detección es dependiente por excelencia de la radiología y en las cuales el progresivo refinamiento de las técnicas radiológicas ha redundado en una mayor frecuencia en su hallazgo. En este grupo de lesiones es fundamental el trabajo cooperativo multidisciplinario, ya mencionado, del mastólogo, el radiólogo y el patólogo.

Se describen a continuación cada uno de los métodos utilizados para el diagnóstico de las lesiones ductales y su valor desde el punto de vista de la patología.

Método de detección

Descripción / Valor de lesiones ductales desde el punto de vista de la anatomía patológica.

Biopsia radioquirúrgica

Es el método fundamental para el diagnóstico y evaluación de este tipo de lesiones, descubiertas por la radiología y sin imagen palpable. En este método es necesaria una meticulosa técnica, cuidando todos y cada uno de los detalles, tanto en la marcación pre-quirúrgica como en el procesamiento del material.

Es necesario remarcar algunos aspectos de la marcación desde el punto de vista del patólogo que estudiará la pieza.

- En primer lugar, es importante que la marcación sea hecha próxima o adyacente a la lesión radiológica pero no sobre la misma. En el caso desgraciado que la marcación, especialmente se ésta es hecha con carbón, coincide con la lesión, la misma dificultará considerablemente el estudio, que es el objetivo de la intervención, ya que el carbón puede llegar a "tapar" por completo una lesión pequeña.

- En segundo lugar, es importante que la marcación sea hecha lo más próximo posible cronológicamente al momento de la intervención. La prolongación del tiempo entre el momento de la marcación y el de la intervención producirá, por una parte, la difusión del carbón utilizado en la marcación y, por la otra, una creciente reacción inflamatoria, con edema e infiltración leucocitaria de los tejidos, que alteran la imagen histológica. Una marcación realizada en forma excesivamente traumática también puede causar una infiltración hemorrágica de los tejidos que dificulta el estudio.

Manejo y procesamiento del material obtenido en la biopsia radioquirúrgica (tema tratado en profundidad al finalizar este cuadro).

"Core Biopsy"

El método es de utilidad para el estudio de lesiones radiológicas y, en el caso de encontrarse patologías benignas que se correlacionen claramente con las imágenes radiológicas, puede ser la instancia final del diagnóstico. Sin embargo, en el caso de lesiones atípicas intraductales, su valor es solamente provisional y la instancia diagnóstica final debe ser siempre la biopsia radioquirúrgica.

Las limitaciones de este material corresponden:

- En primer lugar, al volumen del mismo. Hay que recordar que se trata de pequeños fragmentos cilíndricos de 1 o 2 mm de diámetro que son mínimamente representativos de la totalidad de la lesión; una lesión correspondiente a un carcinoma intraductal "in situ" en la "core-biopsy" puede demostrar focos

de invasión en la biopsia radioquirúrgica. Por otra parte, el volumen del material no permite determinar la extensión de la lesión.

En segundo lugar, los mismos artefactos de corte mencionados, agravados por la distorsión tisular debida al mecanismo de la toma, pueden simular una invasión inicial o dificultar la evaluación de una posible invasión. Todo diagnóstico de carcinoma ductal "in situ" debe ser siempre completado con la biopsia radioquirúrgica, que es la que permitirá la evaluación final de las lesiones.

En los casos en que las imágenes radiológicas sean marcadamente sospechosas, es preferible realizar directamente una biopsia radioquirúrgica, obviando una "core-biopsy" previa, con lo que se evitan las alteraciones tisulares debidas a la punción y su consiguiente actividad cicatrizal, que desfiguran el cuadro histológico de la lesión que luego se observa en la biopsia radioquirúrgica.

Citología por punción con aguja fina

En nuestra experiencia y en la mayor parte de la bibliografía, este método no es de utilidad en el diagnóstico de las lesiones intraductales por varias razones:

- En primer lugar, debe darse la coincidencia que el extremo de la aguja coincide con el interior de los conductos para obtener material representativo de los mismos.

- En segundo lugar, ya se ha visto la cantidad de detalles morfológicos que debe tener en cuenta el patólogo para el diagnóstico histológico de las lesiones, contando con el material tisular completo, además de los elementos morfológicos celulares; mal puede pretenderse que se haga un diagnóstico contando con células sueltas en que sólo puede evaluarse estos últimos.

A su falta de ventajas se suman dos inconvenientes:

- En primer lugar, de no ser el material representativo, la producción de un informe "falso negativo" que puede producir en la paciente o en el médico tratante no debidamente informado, la sensación de la falta de necesidad de seguir la investigación.

- En segundo lugar, se produce un traumatismo del área involucrada, con hemorragia y/o reacción inflamatoria, que dificultará el posterior estudio histológico, debidos a una investigación previa que no arrojó ningún resultado definitorio. Por estas razones, creemos que debe proscribirse la punción citológica con aguja fina en los casos que radiológicamente se sospecha una lesión intraductal.

Citología de derrames por el pezón

Es de valor orientativo en aquellas lesiones que presenten esta sintomatología, pero su positividad debe ser siempre confirmada por el estudio histológico.

Biopsia del conducto galactóforo

Es el paso siguiente a la investigación anterior. Es de importancia destacar que el patólogo debe efectuar cuidadosamente el estudio seriado del o de los conductos involucrados. No debe dar por terminado el mismo hasta encontrar una patología benigna o maligna que explique la causa del derrame.

Piezas de Mastectomía

Este material llega al patólogo en el caso de biopsias radioquirúrgicas insuficientes, en las que el "score" de Van Nuys u otro sistema de evaluación de las mismas haga surgir esta indicación.

El patólogo evaluará la existencia de una lesión residual y, en el caso de existir, los mismos elementos que en la biopsia radioquirúrgica excepto, obviamente, los márgenes. El principal elemento a evaluar en este material será, naturalmente, la posible existencia de invasión en la lesión residual.

Hallazgo ocasional en biopsias efectuadas por patologías benignas.

Si bien ello ocurre cada vez con menor frecuencia, ya que se supone que la paciente que va a ser biopsiada ha tenido un estudio radiológico previo, ocasionalmente en el estudio histológico de una lesión operada como benigna pueden encontrarse lesiones intraductales incipientes que no hayan tenido expresión radiológica previa.

Estos casos corresponden generalmente a hiperplasias atípicas y carcinomas intraductales sin necrosis ni microcalcificaciones. Su hallazgo hace necesario reprocessar el resto del material en forma seriada, de modo similar a una biopsia radioquirúrgica, evaluando los mismos elementos.

Lesiones intraductales en la pieza de cuadrectomía, en el tejido glandular que rodea y acompaña a un carcinoma infiltrante

Es fundamental que, al estudiar una pieza de cuadrectomía correspondiente a un carcinoma invasor, el patólogo estudie también meticulosamente las lesiones intraductales que eventualmente acompañen al mismo en el resto del tejido glandular. En este sentido es importante determinar su existencia y, sobre todo, evaluar los márgenes del mismo modo que en una pieza de cuadrectomía correspondiente a una lesión "in situ", ya que estos elementos son de valor predictivo de una recurrencia luego de un tratamiento conservador.

Es necesario recordar que una pieza de cuadrectomía con márgenes suficientes para el nódulo correspondiente a un carcinoma intraductal que acompaña a aquél y que esta información, en algunos ca-

sos, puede no ser disponible en el acto operatorio con la biopsia por congelación que diagnostica el carcinoma, sino ser el resultado del posterior estudio diferido de la pieza de cuadrectomía completa.

Manejo y procesamiento del material obtenido en la biopsia radioquirúrgica

El adecuado manejo del material es fundamental para lograr preparaciones histológicas que permitan realizar el diagnóstico y evaluar las características de la lesión en función de la conducta y decisión terapéutica.

A continuación se describen los "pasos ideales" en el manejo del material, lo que puede no ser siempre posible de acuerdo a las disponibilidades técnicas del lugar donde de realiza la cirugía.

- **Radiografía de la pieza completa:**
De ser posible debe ser realizada en el momento del acto operatorio y antes de dar por concluido el mismo, ya que permite comprobar si fue efectivamente resecada el área involucrada por las mismas microcalcificaciones. Ello depende de disponer el equipo radiológico en la institución en que se efectúa la cirugía. En el caso de no poder hacerse la radiografía de la pieza durante el acto operatorio sino con posterioridad al mismo puede darse el riesgo de comprobar "a posteriori" que las microcalcificaciones no fueron extirpadas, o bien el realizar una cirugía excesivamente amplia a fin de no correr este riesgo.
En el caso que la radiografía de la pieza vaya a ser hecha posteriormente, el material debe ser fijado inmediatamente luego de la cirugía. Es una mala técnica el demorar la fijación del material hasta después de la radiografía, ya que la radiología no se modifica por hacerse sobre material fijado pero la estructura histológica de los tejidos sí se altera por la mala fijación. En el caso que se pongan puntos de reparo topográficos en la pieza, estos deben estar adecuadamente identificados en la orden de estudio que acompaña al material.
- **Fijación de la pieza.**
El fijador habitual, que es la solución acuosa al 20% de formol, es adecuado para este material, con una proporción de aproximadamente 5 volúmenes de líquido fijador por cada volumen de la pieza a fijar.
- **Entintado ("inking") de la superficie externa de la pieza.**
Es fundamental para poder evaluar los márgenes de la lesión en el estudio histológico. La totalidad de la superficie externa debe ser marcada con tinta china, que es reconocida luego en los cortes histológicos.

- **Corte de la pieza en rodajas paralelas.**

La pieza previamente fijada y entintada se corta en rodajas paralelas de aproximadamente 0,5 cm de espesor, las cuales se individualizan con números o letras.

- **Radiografía de la pieza cortada en rodajas a fin de localizar el sitio de las microcalcificaciones.**

Si bien la totalidad de la zona involucrada por las microcalcificaciones debe ser convertida en tacos histológicos, deben también tomarse tacos de las zonas sin microcalcificaciones, ya que pueden contener lesiones sin microcalcificaciones o no visibles por la radiología y realizarse un adecuado muestreo de los bordes de la pieza.

- **Procesamiento histológico del material.**

Es el habitual con las técnicas de inclusión en parafina y coloración con hematoxilina-eosina. Cabe destacar que sobre los tacos del material incluido en parafina pueden luego realizarse, de ser necesarias por las lesiones descubiertas, técnicas inmunohistoquímicas para determinación de receptores hormonales o distintos marcadores. En el caso que no se observen las microcalcificaciones en los preparados correspondientes a los tacos tomados en la zona correspondiente a las mismas, puede efectuarse la radiografía de los tacos, incluidos en parafina, ya sea con el mamógrafo o, mejor aún, con placas de radiología intraoral. La radiografía de frente de los tacos permite comprobar la presencia de las microcalcificaciones en el mismo y la radiografía de perfil en qué nivel del tajo se encuentran.

- **Observación de los preparados.**

Luego del procesamiento descripto el patólogo debe observar meticulosamente los preparados obtenidos. Antes debe haber estudiado el material radiológico previo (mamografía de la paciente, radiografía de la pieza completa y de sus secciones), el cual debe estar en su totalidad disponible. Insistimos en la necesidad de suministrar al patólogo el material radiológico. Este deberá devolverlo una vez completado el estudio, para que pueda correlacionarlo con los hallazgos histológicos y determinar si los mismos son representativos de las imágenes radiológicas que motivaron la investigación. Los elementos que el patólogo debe evaluar e informar son los siguientes:

- **Características y diagnóstico de la lesión.**

Si hay lesión de distinto grado, éstas deben ser discriminadas.

- **Cantidad de conductos involucrados, en el caso de lesiones circunscriptas.**

- Extensión del área involucrada. En el caso de haber varias zonas comprometidas, extensión aproximada de cada una de ellas.

- Margen libre entre las zonas más periféricas y el plano de sección quirúrgica, que es re-

conocible por su entintado. En el caso que se estudie material ya procesado y que no haya sido entintado, el patólogo dispone de otros elementos, si bien no tan seguros, para reconocer el plano de sección quirúrgica como: la irregularidad de infiltración hemorrágica del borde, marcas de electro bisturí, etc. De todos modos, el método ideal para el reconocimiento de los bordes es el entintado de los mismos.

- Extensión intralobulillar de las lesiones.
- Invasión del estroma y reacción del estroma periductal e intralobulillar: en algunos casos el patólogo observará, además de la lesión intraductal, una invasión del estroma acerca de la cual informará: si es uni o multifocal, extensión de los focos, proximidad de los mismos a los márgenes quirúrgicos, presencia de embolizaciones vasculares, etc. Habrá un número limitado de casos en los cuales el patólogo podrá tener dificultades para determinar una posible invasión inicial del estroma, especialmente debido a los artefactos de corte histológico. Hay que recordar que el corte histológico reduce a dos dimensiones un hecho que, en la realidad, es tridimensional. Como resultado, algunas imágenes correspondientes, por ejemplo, a la bifurcación de los conductos involucrados o a la extensión intralobulillar de una proliferación intraductal, podrán simular cordones correspondientes a una incipiente invasión. Las alteraciones reactivas del estroma periductal e intralobulillar son uno de los elementos valiosos que dispone el patólogo para determinar si estas imágenes corresponden a una verdadera invasión, ya que sería excepcional una invasión real del estroma sin alteraciones reactivas de éste. Por otra parte, una marcada actividad reactiva del estroma, aún sin márgenes histológicos que sugieran una invasión, hace sospechar su posible existencia; es aconsejable efectuar numerosos cortes histológicos para descartarla.

Las principales alteraciones del estroma sugerentes de invasión son: la fibrosis y la mucoedosis, la marcada infiltración linfocitaria y la neoformación vascular. Estos elementos deben ser consignados, aunque no se halla observado invasión en las secciones estudiadas.

De todos modos debe recordarse que el diagnóstico de lesión "intraductal" o "in situ" se refiere a los cortes histológicos estudiados y que hay algunos casos, poco frecuentes, de focos mínimos de invasión no representados en los mismos y que explican las eventuales metástasis ganglionares y excepcionalmente, a distancia, asociadas a lesiones "intraductales". Ello ha creado una de las sinonimias de estas lesiones que es la de "carcinoma intraductal sin infiltración del estroma".

Otras patologías halladas en la pieza

En los casos de recuadrantectomía, las características del procesamiento y de los elementos a evaluar serán los mismos que en la cuadrantectomía original.

El valor de la biopsia intraoperatoria en el diagnóstico de las lesiones intraductales

De todo lo expuesto, tanto en cuanto a las características de las lesiones y de los elementos histológicos a evaluar como del procesamiento del material, se desprende que el diagnóstico de las lesiones intraductales depende de un meticuloso y detenido estudio seriado diferido y no de una biopsia intraoperatoria. Sin embargo, con mucha frecuencia, se plantea la posibilidad de la biopsia intraoperatoria, más que por una razón médica o técnica, por la presión creada por la ansiedad de la paciente o de sus familiares, o por el médico tratante sometido a esta misma presión. Por otra parte, se hace difícil para la paciente el aceptar someterse a una intervención puramente diagnóstica, con una espera para el procesamiento y, eventualmente tener que someterse luego a una segunda cirugía.

El riesgo de intentar hacer una biopsia intraoperatoria en este tipo de lesiones, debido a la presión a que es sometido el equipo interviniente, es el de malograr el material impidiendo su cuidadoso estudio en la forma mencionada.

Por estas razones, creemos que sólo podrá intentarse la biopsia intraoperatoria cuando las características de la lesión radiológica no palpable arrojen una fuerte sospecha de tratarse de una lesión invasora que, de confirmarse en el acto operatorio, sea tratada quirúrgicamente en forma inmediata.

En este caso, el patólogo obligado a hacer este estudio, se limitará a hacer solamente algunos cortes macroscópicos de la pieza, tratando de conservar la forma y los márgenes de la misma y, si no encuentra una zona macroscópicamente sospechosa de ser una lesión invasora sobre la cual hacer una biopsia por congelación, se limitará a acondicionar el material para hacer un estudio seriado con todos los pasos expuestos para su procesamiento.

ENFERMEDAD DE PAGET DE LA MAMA

Historia y etiopatogenia

Si bien antiguamente, Velpeau fue el primero en llamar la atención en dos casos de lesiones costrosas del pezón, esta entidad debe su nombre a la descripción realizada por James Paget en 1874, relacionando estas lesiones costrosas con un carcinoma mamario subyacente.

Podemos actualmente considerarla como un car-

cino ma ductal con expresión de células atípicas en la epidermis del pezón, las cuales tienen características definidas conocidas como células de Paget.

Estas células, habitualmente grandes, con núcleos prominentes, irregulares e hipercromáticos, con citoplasmas pálidos y finamente granulares, que pueden presentarse en forma aislada o bien en acúmulos, fueron en realidad descriptas por Darier en 1889, aunque equivocadamente las consideró como células epidérmicas degeneradas. Posteriormente, Jacobeus, en 1904, determinó su origen en los conductos del pezón.

Las células de Paget no invaden la dermis a partir de la basal, sino que desde ésta proliferan hacia la superficie.

Incidencia y edad de aparición

La enfermedad de Paget es relativamente infrecuente dentro de los carcinomas mamarios. Su observación oscila entre el 1,5 % y el 2,5 % de todas las neoplasias epiteliales malignas de la mama.

Su edad promedio de aparición es de alrededor de los 55 años, ligeramente superior al resto de los carcinomas ductales o no específicos.

Clínica

La forma de manifestación clínica es variable, desde ser totalmente asintomática y sin expresión clínica, hasta procesos ulcerativos con destrucción total de la areola y del pezón, con tumores francamente palpables en la mama.

En las etapas relativamente iniciales de la invasión de la epidermis, no hay modificaciones macroscópicas en el pezón, por lo que esta entidad puede ser asintomática o bien generar una sensación de prurito. De hecho, entonces, que deba considerarse por su trascendencia en cuanto a ser merecedor de un seguimiento minucioso, la manifestación de prurito unilateral en la piel del pezón, en una paciente de alrededor de 50 años de edad.

Si estas pacientes fuesen adecuadamente seguidas, el próximo síntoma sería muy probablemente el *enrojecimiento de la piel del pezón*. Este punto es de fundamental importancia en lo referente a la oportunidad de un diagnóstico temprano, con la lógica implicancia tanto del pronóstico como en la posibilidad terapéutica. Si se tomase una biopsia en cuña de la piel del pezón (así se confirma el diagnóstico), se vería que, salvo la capa córnea, todas las demás capas están infiltradas por las células de Paget.

Lo habitual es que, salvo ante profesionales entrenados en el diagnóstico y manejo de la patología mamaria, la paciente continúe con el curso evolutivo de su enfermedad, con el consiguiente cambio de sucesivas cremas y pomadas tópicas. Si así ocurriese, al enrojecimiento del pezón le seguiría la rugosi-

dad y espesamiento de la epidermis para finalmente concluir con la fisura o grieta de la piel.

El curso evolutivo de esta entidad es habitualmente lento y tardaría varios meses hasta comprometer la estructura macroscópica del pezón y finalmente, la piel de la aréola circundante y aun tardíamente la piel periareolar. Independientemente de la situación cutánea, el carcinoma ductal puede ser invasor o no y éste, A su vez, presentar o no un tumor clínico o radiológico demostrable, situación que no difiere mucho del resto de los tumores de la mama, ni aún en su cuadro histológico, dado que sus rasgos son los de un carcinoma ductal sin características propias. Todo esto, en cuanto a su prototípico presentación, hace que hoy en día el tratamiento de esta entidad varie según el momento del diagnóstico y no sea simplemente la mastectomía radical modificada para todos los casos quirúrgicos, como era hace unos años. A tal fin, merecen analizarse ciertas consideraciones de la oportunidad diagnóstica, que llevan a que el tratamiento conservador sea, en determinados casos, no sólo una contrindicación, sino una indicación precisa. Nada más que desde un punto de vista didáctico y con intención de analizar posibilidades terapéuticas, la enfermedad de Paget puede considerarse en forma separada, en cuanto a su expresión en el pezón y a su expresión mamaria, a saber:

A nivel del pezón la enfermedad puede expresarse:

- Prurito, con o sin lesión macroscópica del pezón.
- Lesiones excematiformes (secas o húmedas) que pueden ser exclusivas del pezón o extenderse a la aréola, raramente.
- Exulceración: lesión superficial que sólo compromete la capa epidérmica, dejando con fondo una superficie roja brillante o sanguinolenta.
- Ulceración: lesión profunda con destrucción parcial del pezón, dado que existe invasión de la dermis acompañada por lo general de induración que puede extenderse a la aréola en forma centrifuga. En su evolución llega a producir destrucción del pezón.
- Derrame hemático por el pezón: este signo no debe ser confundido por la hemorragia de la lesión cutánea, ya que es manifestación de neoplasia ductal.
- Invasión o compromiso de la aréola: este punto en la actualidad adquiere una importancia trascendental, puesto que en ocasiones determina la conducta a seguir. La lesión areolar siempre es secundaria a la del pezón, no existiendo compromiso de ésta sin la alteración previa del mismo. Para que exista compromiso de la aréola, no es necesario que se produzca la destrucción total del pezón, pero éste debe estar intensamente comprometido. La exten-

sión a la aréola se realiza en forma centrifuga, siendo el eje el propio pezón.

A nivel mamario la neoplasia puede expresarse:

- Sin signos clínicos o radiológicos.
- Sin signos clínicos pero con manifestaciones radiológicas, generalmente mediante microcalcificaciones.
- Tumor clínicamente palpable.

Ubicación del tumor:

- Retroareolar, sin continuidad clínica con la lesión cutánea.
- Retroareolar, en continuidad clínica con la lesión cutánea.
- En cualquier sitio del parénquima mamario.

En algunos casos, en donde no hay signos ni síntomas a nivel del pezón, el diagnóstico de cáncer se realiza por la manifestación tumoral en la mama. Sólo después del estudio de la pieza de mastectomía, el patólogo, por el examen histológico del pezón, determina que la entidad tratada es una enfermedad de Paget. A esta forma, algunos la denominan «Paget histológico».

Si bien es cierto que como se mencionó, la mastectomía tipo Madden ha sido la terapéutica de elección para todos los estadios quirúrgicos de la enfermedad de Paget, la posibilidad de tratamiento conservador, en determinadas circunstancias, ha ganado su lugar en varios de los centros más importantes del mundo.

Los requisitos para la realización de un tratamiento conservador son:

- Lesión exclusiva del pezón, que no comprometa su estructura.
- Que no exista continuidad clínica entre el tumor y el pezón.
- Cuando existe tumor palpable, éste debe cumplir los requisitos de tamaño y extensión como para poder realizar un tratamiento conservador.
- Que no exista multicentricidad clínica ni radiológica de la neoplasia parenquiomatosa.

Tratamiento propuesto

- Extirpación del pezón y parte circundante de 0.5 cm. de aréola.
- Extirpación de los conductos galactóforos en bloque hasta el plano muscular.
- En caso de tumor palpable, extirpación del mismo con margen de 2 cm. de tejido periférico sano.
- Linfadenectomía axilar con conservación de ambos pectorales, en un segundo acto operatorio y sólo en carcinomas invasores, en los casos sin tumor palpable.

Diagnóstico

Hay una demora significativa en el diagnóstico de cáncer de mama en la mujer embarazada con respecto a las que no lo están. Esta demora en el diagnóstico es responsabilidad del médico y de la paciente.

El examen de la mama en la mujer embarazada por modificaciones fisiológicas dificulta el diagnóstico. Por otra parte la mujer demora la consulta por desconocimiento o por temor y el médico no examina rutinariamente las mamas en la mujer embarazada.

La mastopatía fibroquística y el fibroadenoma, por el edema fisiológico, se hacen más difíciles para detectar en el diagnóstico clínico.

Ante una paciente embarazada con nódulo mamario debe efectuarse la mamografía sin demora, ya que no existe riesgo por la dosis empleada. La lectura de la mamografía, en estas circunstancias ofrece dificultades por la congestión, por lo que sistemáticamente debe indicarse una ecografía mamaria.

Dada la capacidad de la ultrasonografía de revelar nódulos de contenido sólido o líquido, también puede utilizarse la resonancia magnética.

Un método sencillo es la punción citológica con aguja fina en nódulos clínicos, que brinda buena información en lesiones no palpables, puede utilizarse la "core-biopsy" o punción histológica.

Conducta terapéutica

La histopatología de los cáncer de mama durante el embarazo es similar a la que se encuentra en las mujeres no embarazadas.

Hasta mediados de la década del '80 la cirugía más empleada era la mastectomía radical; sin embargo puede realizarse un tratamiento conservador de la mama.

Como ya se ha señalado el tratamiento quirúrgico de cáncer de mama debe contemplar sistemáticamente la irradiación del volumen mamario.

Como estrategia general puede admitirse que durante la primera mitad del embarazo la terapéutica aconsejada es la mastectomía radical (tipo Madden), ya que realiza un buen control locoregional; en esta situación no se emplea radioterapia.

En la segunda mitad del embarazo puede realizarse tratamiento conservador, posponiendo la radioterapia para luego del parto. Debe evaluarse conjuntamente con el obstetra y el neonatólogo la fecha probable de adelantamiento del parto.

La radioterapia como otros agentes físicos o químicos, puede tener efectos teratogénicos dependiendo de la dosis, en el momento de la gestación. Si se toman estrictas precauciones, como ser acelerador lineal de energía y personal idóneo, puede admitirse la utilización del tratamiento radiante.

E) Tratamiento radiante de 50 Gy en volumen mamario total, con un boost de refuerzo de 15 Gy.

Las experiencias internacionales reafirman que sería innecesaria la linfadenectomía axilar en los casos de carcinoma ductal in situ.

Como se puede observar, las condiciones que nosotros exigimos para la realización del tratamiento conservador son iguales que para cualquier otro cáncer de la mama, a excepción de la lesión de pezón, que es la que marca la real diferencia.

Cuando dichas condiciones no se cumplen realizamos mastectomía radical modificada con conservación de ambos pectorales.

Cuando se cumplen los requisitos propuestos, consideramos innecesaria la extirpación de la totalidad de la areola, cuya conservación es de utilidad para mantener una armónica estructura mamaria.

Pronóstico

De acuerdo a las distintas publicaciones, la sobrevida de las pacientes con enfermedad de Paget, estrechamente limitada al pezón, sin tumor mamario, es altamente favorable, mientras que la de aquellas con tumor palpable es similar a la de cualquier paciente con un carcinoma ductal infiltrante y continúa siendo la existencia de las metástasis axilares el más importante factor pronóstico.

CANCER DE MAMA Y EMBARAZO

En sus consideraciones debe hacerse referencia al cáncer de mama asociado al embarazo y puerperio, como así también a las mujeres que han sido tratadas por cáncer de mama y tuvieron un embarazo posterior.

Se entiende por cáncer de mama y embarazo a aquel que se diagnostica en el embarazo o durante el puerperio, hasta un año después del parto, independientemente si hubo o no lactancia.

Frecuencia

No constituye una asociación frecuente ya que el cáncer de mama se desarrolla preferentemente en mujeres entre 35 y 65 años, mientras que el embarazo es más frecuente entre los 20 y 30 años.

Una revisión nacional e internacional del cáncer de mama y embarazo, fue realizada y publicada en nuestro país por Lamattina y col.

El porcentaje de embarazadas sobre el total de casos de cáncer de mama varía entre 1 y 2%, mientras que el porcentaje de embarazadas sobre el total del cáncer de mama en mujeres menores de 40 años varía entre 10 y 15%.

El número de mujeres embarazadas con cáncer de mama por cada 10.000 partos se aproxima al 3%.

Quimioterapia en la paciente embarazada con cáncer de mama

La quimioterapia con drogas citotóxicas durante el embarazo debiera evitarse en el primer trimestre y en todas las circunstancias evaluar el beneficio real de su utilización, como así también los efectos adversos sobre el feto.

En el 2º y 3º trimestre del embarazo la administración de quimioterapia tiene bajo riesgo de teratogénesis aunque debe informarse de los posibles riesgos tempranos y/o tardíos de las drogas.

Hay consenso en la literatura médica que el aborto no mejora la evolución del cáncer de mama por lo que no debe indicarse.

Pronóstico

Durante muchos años fue aceptado que el pronóstico del cáncer de mama coincidiendo con el embarazo, era una situación desfavorable; si bien es cierto, la evolución del cáncer de mama y embarazo, analizados en forma global tienen muy mal pronóstico. Esto es consecuencia de la alta proporción de cáncer de mama diagnosticados en etapas más avanzadas, cuando la paciente está embarazada.

Cuando se compara la sobrevida global del grupo de mujeres con cáncer de mama embarazadas con aquellas que no lo están, los porcentajes son idénticos.

También existe acuerdo en que el embarazo luego del tratamiento del cáncer de mama no empeora el pronóstico de la enfermedad, por lo que no está indicado el aborto.

CANCER INFLAMATORIO DE LA MAMA

El cáncer inflamatorio de la mama es una entidad clínico-patológica única, pero se la incluye dentro de la clasificación del cáncer de mama localmente avanzado.

El carcinoma inflamatorio, a veces llamado *mastitis carcinomatosa* o *carcinoma agudo*, se presenta con síntomas y signos de un cuadro inflamatorio agudo, con el cual puede confundirse clínicamente.

Es una de las formas evolutivas más graves del carcinoma de la mama; su frecuencia oscila alrededor del 1,5 % del total. La paciente presenta tumefacción mamaria con enrojecimiento de la piel, la cual puede adquirir el característico aspecto de "piel de naranja" como consecuencia del linfedema, dolor o sensibilidad aumentada y adenopatías regionales.

Exámenes complementarios. Mamografía

Debe tenerse en cuenta que en la mamografía pueden existir uno o varios signos radiológicos de cáncer de mama localmente avanzado, no existiendo ningún signo patognomónico de cáncer inflamatorio.

En la lectura mamográfica pueden evidenciarse un nódulo irregular y/o microcalcificaciones pleomórficas con una mayor densidad radiológica, tanto de la dermis como del parenquima mamario.

Ultrasonografía

El compromiso de los linfáticos dérmicos y de la piel aumentan su espesor. Hay situaciones en las que no hay masa tumoral, sino distorsión parenquimatosa.

Punción con aguja fina

El hecho de que el cáncer inflamatorio no presenta un nódulo bien delimitado hace difícil el diagnóstico con este método.

Punción histológica con aguja gruesa

Constituye un elemento de valor en el diagnóstico histológico, con menor costo, rápido y puede realizarse en forma ambulatoria.

Si bien puede tener aplicación en los casos de cáncer inflamatorio con lesiones nodulares definidas, no lo es en aquellos difusos por lo que puede haber falsos negativos.

Biopsia por Punch Dermatológico

Con esta técnica simple, fácil de realizar, ambulatoria, de bajo costo y sin accidentes importantes, se posibilita el estudio de la piel y parenquima mamario.

Patología

No existe un tipo histológico patognomónico de cáncer inflamatorio, ya que puede tratarse de un carcinoma ductal o lobular infiltrante, medular, papilar, etc.

Bryant en 1887, fue el primero que observó invasión de los linfáticos de la dermis asociada con el cáncer inflamatorio.

Se considera que el bloqueo de los linfáticos con la consiguiente congestión capilar, sería el motivo responsable del edema y eritema clínico.

Existe controversia en la literatura, en relación a si es imprescindible la presencia de invasión de linfáticos dérmicos, o como sugiere Hortobagyi si los signos clínicos están presentes puede rotularse como cáncer inflamatorio.

El diagnóstico diferencial debe establecerse como es natural, con un verdadero cuadro inflamatorio agudo y en todos los casos es necesaria la confirmación histológica. Como anteriormente fue expresado, la biopsia de piel es el método ideal, se realiza en forma incisional y comprende la piel en la que generalmente se observan embolizaciones linfáticas carcinomatosas y linfedema en la dermis; el tipo histológico puede ser

cualquier de los descritos en general. Curiosamente, el estroma no presenta características de un cuadro inflamatorio agudo, que expliquen las características clínicas, como podría esperarse.

Diagnóstico diferencial

Entre las entidades patológicas que pueden ser tenidas en cuenta para el diagnóstico diferencial podemos mencionar:

Absceso o mastitis, ciertas formas de cáncer localmente avanzado, radiodermatitis.

Tratamiento

Antes de la introducción de la terapéutica sistémica, el cáncer inflamatorio era una enfermedad fatal.

Las cifras de recurrencia local eran altas, las metástasis a distancia se desarrollaban en el primer año, pocas pacientes sobrevivían más de 2 años luego del tratamiento locoregional.

Las tasas de respuestas objetivas con quimioterapia primaria alcanza al 72% y la mayoría de las pacientes ($>92\%$) quedan libres de enfermedad al completar el programa de terapia combinada.

La duración mediana de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global fue de 21 y 40 meses respectivamente en 178 pacientes que recibieron tratamiento multidisciplinario; un 30 % permanecen libres de enfermedad 10 años más tarde, según datos mencionados por Hortobagyi (Houston).

El carácter de "inflamatorio" en un cáncer de mama indica que se trata de un caso localmente avanzado en el que está contraindicada la cirugía, cuyos resultados como primera opción son muy desfavorables.

Actualmente se acepta como estrategia la quimioterapia seguida de radioterapia, que produce una reducción significativa de las recidivas locales y prolongación de la sobrevida.

CÁNCER BILATERAL DE MAMA

El cáncer bilateral de mama puede presentarse como dos lesiones simultáneas o como un nuevo cáncer de mama en la mama opuesta, siendo esta última situación la forma más común.

Si bien pueden considerarse criterios para la diferenciación entre un cáncer primario de otro secundario, no es tarea fácil.

Los tumores de tipo histológico diferentes son indicadores de tumores primarios:

Factores de riesgo

Entre los factores de riesgo para cáncer de mama bilateral, merecen destacarse: la historia familiar y edad de la paciente.

Approximadamente un 25% de las pacientes con

cáncer bilateral de mama, refieren antecedentes familiares de cáncer de mama.

Para Fisher (1984) el riesgo de cáncer bilateral se duplica cuando hay historia familiar.

La mayor parte de las pacientes con cáncer bilateral de mama se encuentran entre los 50 y 70 años; el riesgo es tres veces mayor que padeciendo su primer cáncer antes de los 40 años.

Existe una mayor frecuencia de carcinoma ductal infiltrante, tanto en tumores primarios como secundarios. Como ha sido mencionado el cáncer lobulillar "in situ" es un marcador de riesgo para el cáncer (ver Patología).

El diagnóstico de Cáncer de mama bilateral debe ser buscado en mujeres con cáncer de mama que presentan los factores de riesgo mencionados.

La mamografía rutinaria de la mama opuesta en pacientes con cáncer de mama permite la detección temprana del cáncer de mama bilateral.

El tratamiento depende, si el cáncer de mama bilateral es sincrónico o metacrónico, de la estadificación del mismo; no existiendo criterios de radicalidad sistémica; los tratamientos asociados se indican de acuerdo a los factores pronósticos, tamaño del tumor y compromiso de los ganglios linfáticos.

El tamoxifeno, luego del tratamiento primario locoregional del cáncer de mama unilateral, reduce la posibilidad del cáncer contralateral en un 25%.

CÁNCER OCULTO DE MAMA

Una de las múltiples presentaciones curiosas del cáncer de mama, es el denominado "Cáncer oculto", del cual se mencionan casos desde principios de este siglo y en los que se hacía referencia a aquellos cánceres de mama sin ninguna expresión clínica y que se evidenciaban por una adenopatía axilar o conjunto de adenopatías metastásicas de un cáncer primario de la mama, que no podía identificarse al examen clínico de las pacientes.

Halsted, fue el primero que descubrió, en 1907, tres pacientes con compromiso ganglionar axilar sin lesión palpable de la mama y que evidenciaron metástasis de cáncer a la extirpación ganglionar. Dado que la mama no fue resecada, hubo en todos los casos, evidencia de tumor mamario en los dos años subsecuentes a la extirpación ganglionar.

Jackson publicó su experiencia en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama sin evidencia clínica mamaria, propiciando la búsqueda del tumor primario fuera de la mama.

Con el desarrollo de la mamografía como método complementario, a partir de 1965 se considera tumor oculto de mama a todo aquel que no presenta expresión clínica ni mamográfica.

El desarrollo de nuevas técnicas de diagnósticos o el mejoramiento del poder resolutivo de las ya conocidas, mamografías (imágenes magnificadas,

focalizadas), ecografías (eco Doppler color), resonancia nuclear magnética (RMN), han modificado en forma sustancial el concepto histórico de "cáncer oculto" que podemos definir actualmente como: metástasis ganglionar axilar de un cáncer primario de mama, sin evidencia clínica ni imagenología.

Tomando en cuenta la clasificación TNM de la U.I.C.C., debemos incorporarlo al estadio II A, ya que es T0 N1 M0, en cuanto a adenopatía metastásica única (N1), sin evidencia de tumor primario (T0); y en algunos casos mucho más infrecuentes como estadio III A ya que presenta como conjunto de adenopatías (N2) y ausencia de tumor T0 N2 M0.

Consideraciones en el diagnóstico

El primer problema a dilucidar ante una masa axilar, es determinar si se trata de una adenopatía o adenomagalias subsecuente a un cáncer mamario, o a un carcinoma de origen extra mamario, sin olvidar otras causas que pueden producir tumor axilar: adenomagalias por patologías benignas de causa infecciosa, tumores de tejido celuloadiposo benigno, sarcomas, cáncer mamario de la prolongación axilar.

Para ello (esquema N° 1), corresponde una evaluación clínica minuciosa en cuanto al tamaño, consistencia, movilidad, adherencia a planos superficiales y profundos del tumor axilar, junto a un examen mamario exhaustivo.

La metodología de estudios complementarios se inicia simultáneamente con la evaluación mamográfica y ecográfica mamaria, junto con la punción aspiración (fina o gruesa) del tumor axilar.

Si estos estudios por imágenes muestran una zona sospechosa, se realizará su biopsia, mientras que, en caso de no encontrarse lesión por estos métodos y si la punción axilar resultara compatible por metástasis por carcinoma, se completará la evaluación mamaria con resonancia magnética nuclear. Si esta demuestra un área patológica, permitirá dirigir una biopsia, mientras que, si no se encuentra lesión, cobra importancia el estudio histológico de la adenopatía, para diferenciar metástasis de origen mamario o extramamario, dado que una vez descartado el melanoma y el linfoma, conviene recordar que los ganglios axilares pueden ser asiento de metástasis de cáncer tiroideo, de pulmón, páncreas, gástrico, colon y recto.

Las metástasis linfáticas axilares de cáncer de mama, pueden evidenciarse mediante tres patentes histológicas características:

Tipo I: Compuesto por láminas de células pleomórficas de gran tamaño, de aspecto apocrino, con núcleo agrandado y nucleolo prominente, éste es el tipo más común encontrado y el más difícil de diferenciar de otros adenocarcinomas de origen extramamario, del melanoma maligno y del linfoma indiferenciado, por lo que se requieren otras técnicas.

Tipo 2: Es fácilmente reconocido como el carcinoma típico de la mama mostrando patente glandular, cribiforme, papilar y comedonecrosis.

Tipo 3: Presenta una mezcla de las dos patentes anteriores, apocrinas y glandulares.

Cuando no se puede aclarar con este estudio el origen mamario del tumor primario, se recurre a otras técnicas adicionales: tinciones para mucina para demostrar si hay positividad intracelular, que se trata de un adenocarcinoma, diferenciándolo de un melanoma o linfoma. Las técnicas de immunoperoxidasa en parafina, pueden discriminar una neoplasia como epitelial, linfoide o melanocítica. Pueden utilizarse técnicas con citoqueratinas para identificar elementos epiteliales.

El estudio de receptores hormonales para estrógenos y progesterona, orienta con su positividad hacia el origen mamario del tumor primario, por el contrario, su negatividad no excluye un probable origen mamario debiendo efectuarse estudios complementarios con anticuerpos monoclonales, por immunohistoquímica, cuya presencia a nivel citoplasmático permitirá llegar al diagnóstico del cáncer oculto de mama.

Consideraciones terapéuticas

El tratamiento tradicional fue la mastectomía radical o la radical modificada. No obstante los estudios de piezas de mastectomía, permitieron identificar solo en un porcentaje variable la presencia de tumor primario en la mama.

En la última década, con el desarrollo de los tratamientos conservadores mamarios y los buenos resultados obtenidos, se ha hecho extensivo el manejo conservador de la mama al cáncer oculto.

Feigenberg y col., recomendaron la cuadrantectomía superoexterna sobre la base de la más frecuente localización en el cuadrante superoexterno de cáncer de mama, aunque es de tener en cuenta la frecuente localización en otros cuadrantes, por lo que esta propuesta no ha tenido mayor aceptación.

La radioterapia radical, como tratamiento de cáncer mamario oculto, fue descripta por primera vez por Vilcoq, en el Instituto Curie de París, en 1982. Desde entonces el manejo locoregional con linfadenectomía axilar más radioterapia, fue ganando adeptos, publicándose diversos trabajos con resultados comparables entre mastectomía y radioterapia.

Se acepta actualmente como tratamiento locoregional en el cáncer de mama oculto la linfadenectomía axilar más radioterapia (esquema N°2).

Un punto en debate es la indicación de irradiación axilar de los ganglios restantes, de a fosá supraclavicular y de la cadena mamaria interna, campos que se irradió habitualmente en el Instituto Curie de París.

El tratamiento sistémico adyuvante, si bien no ha sido investigado en trabajos prospectivos en cáncer oculto, si ha demostrado beneficios en todos los ca-

sos con cáncer de mama y axila comprometida, de modo que por analogía, se considera actualmente aceptada la indicación de quimioterapia, seguida o no de hormonoterapia, en los casos con receptores positivos.

Es de tener en cuenta en pacientes añosas con contra indicación para quimioterapia, la indicación del tratamiento hormonal solamente.

Pronóstico

El promedio de sobrevida a 10 años para cáncer oculto, oscila, según distintos autores en el 50 al 71 %.

El pronóstico se considera ligeramente más favorable que en pacientes con el mismo estadio pero con tumor clínicamente evidente.

CANCER DE MAMA EN EL HOMBRE

El cáncer de mama en el hombre constituye una forma de presentación muy rara, ya que constituye aproximadamente el 1% de todos los cáncer de mama.

En la consideración de los factores etiopatogénicos se tienen en cuenta: la historia familiar, obesidad, los tratamientos con estrógenos, exposición a altas temperaturas, radiaciones.

Debe señalarse que los hombres con Síndrome de Klinefelter (caracterizado por ginecomastia, testículos pequeños, hipofunción de las células de Leydig, cromosoma sexual xxy) parecen tener un mayor riesgo de cáncer de mama.

Estudios publicados señalan que la ginecomastia puede ser considerada como un factor de riesgo para el cáncer de mama En el hombre.

Los tipos histopatológicos muestran las mismas características que en la mujer, con excepción del carcinoma lobulillar, que es extremadamente raro.

La edad de aparición más frecuentes es entre 60-65 años, es decir 5 a 10 años más tarde que en la mujer. La demora en el diagnóstico se debe a no tener en cuenta esta patología en el hombre; y esto hace que la detección, rara vez sea temprana. El tumor de la mama es el signo más frecuente de presentación.

La metodología diagnóstica por imágenes, incluye la mamografía y la ecografía, con una signología similar a las obtenidas en la mujer.

Los factores pronósticos para establecer estrategias terapéuticas no son distintos a aquellos referidos en la mujer, aunque debe señalarse que la determinación de receptores de estrógenos y progesterona muestran valores más altos que en la mujer.

La terapéutica locoregional del cáncer de mama En el hombre es la mastectomía radical, preservando los músculos pectorales.

Los tratamientos adyuvantes, hormonoterapia con tamoxifeno y/o quimioterapia son utilizados de acuerdo a los factores pronósticos.

QUIMIOPREVENCIÓN EN CANCER DE MAMA

A pesar de la reducción de la mortalidad aportada por la pesquisa y los tratamientos adyuvantes, la incidencia del cáncer de mama está aumentando.

Una nueva rama de la oncología, la quimioprevencción, ocupa actualmente un lugar relevante para combatir el cáncer de mama, que consiste en agredir la célula tumoral en el momento de la división celular.

Es aceptado que el 70 % al 90 % del cáncer es causado o favorecido por causas ambientales (aire, bebidas, alimentos contaminados) y estilo de vida.

Una dieta rica en grasas y pobre en fibras aumentaría la incidencia de cáncer de mama, endometrio, próstata. Es conocida la baja incidencia de cáncer de mama de la mujer japonesa (50-80 gr/día de grasa per cápita) comparada con 5 a 10 veces mayor incidencia de cáncer de mama en EE.UU., Gran Bretaña, Holanda (180 gr de grasa per cápita). La dieta de protección de cáncer no debiera contener más de 20-25% de calorías en forma de grasas.

El consumo exagerado de grasas aumenta la incidencia de cáncer a través de una enzima aromatasa responsable de transformar los andrógenos en estrógenos, aunque no se descartan otros mecanismos. La reflexión es implícita: "Predicar contra la obesidad".

Sin embargo, a pesar de los avances en el conocimiento de la relación entre alimentación y cáncer, no es difícil entender lo impracticable de llevar a cabo estudios de prevención primaria cambiando hábitos alimenticios.

Los esfuerzos en este campo están dirigidos a seleccionar con precisión la sustancia utilizada, así como determinar la población de riesgo, es decir, aquella que puede beneficiarse.

Se han identificado más de 600 compuestos estudiados en humanos. Los agentes quimiopreventivos pueden clasificarse en:

- Compuestos que inhiben la acción de los carcinógenos.
- Aquellos que interfieren con los factores que promueven la carcinogénesis.

Han demostrado tener aplicación clínica: ácido ascórbico y tocoferol, fenoles, indoles, retinoides, selenio, inhibidores de proteasas, antiinflamatorios no esteroides, hormonas y antihormonas.

Si bien pueden hacerse consideraciones con todos los compuestos, nos interesa comentar aquí aquellos para quimioprevencción en cáncer de mama.

Desde la década del '70, se ha postulado que el tamoxifeno es un inhibidor del origen y desarrollo del cáncer de mama inducido por dimetil bencilamina.

Existen en EE.UU., Gran Bretaña e Italia estudios multicéntricos para evaluar la disminución de la incidencia del cáncer de mama en población sana administrando tamoxifeno.

¿Por qué resultó atractivo utilizar tamoxifeno en quimioprevención en cáncer de mama? El tamoxifeno fue descubierto en el año 1971 en Inglaterra y han sido tratadas desde esa fecha más de 3 millones de mujeres en todo el mundo. Una de las formas en que actúa el tamoxifeno es interfiriendo la acción del estrógeno. Las células mamarias tienen receptores hormonales que son ocupados por el tamoxifeno impidiendo la acción estrogénica. Por esta acción, el tamoxifeno es denominado antiestrógeno, ya que la droga disminuye o detiene el crecimiento del cáncer. En pruebas clínicas bien controladas, con numerosos pacientes, en estudios *randomizados*, a doble ciego, el tamoxifeno demostró su utilidad en:

- 1- Reducción de la recurrencia local y de la mortalidad.
- 2- Demorar o prevenir el cáncer de mama contralateral.

También es utilizado con éxito en el cáncer de mama avanzado localmente o en metástasis óseas y/o cutáneas, así como también en el alivio de la mastalgia ciclica.

La controversia radica en aspectos como el aumento de la incidencia de cáncer de endometrio en mujeres y tumores hepáticos en ratas. Fornarder en 1989 señaló un aumento de cáncer de endometrio en mujeres que tomaban 40 mg/día de tamoxifeno, aunque este hecho no fue reproducido con 20 mg/día que es la dosis habitual de tamoxifeno.

En cuanto a la mayor incidencia de tumores hepáticos en la rata hay que destacar que la dosis de tamoxifeno utilizada en estas experiencias era muy alta. Por otra parte es conocido que el tamoxifeno es un agonista parcial estrogénico, por lo que de la misma manera que los anticonceptivos orales puede provocar problemas hepáticos, aunque los casos son excepcionales.

La dosis habitual de 20 mg/día de tamoxifeno no produce tumores hepáticos. Otros aspectos en discusión fueron la posibilidad de que el tamoxifeno acelerara la osteoporosis y aumentara las enfermedades cardíacas y tromboembólicas.

Los estudios actualizados al respecto han demostrado que el tamoxifeno no aumenta la pérdida ósea; los niveles de H.D.L. Colesterol se encuentran aumentados por el tamoxifeno, por lo que se disminuye el riesgo de enfermedades cardíacas. En USA el estudio de quimioprevención con tamoxifeno fue

aprobado por la Food and Drug Administration, organismo exigente que se ocupa de proteger la seguridad de la población.

Los criterios de inclusión en los protocolos en curso varían entre aquellos que exigen antecedentes familiares de cáncer de mama, como el realizado en el Reino Unido, así como pacientes sanas e hysterectomizadas en el protocolo del Instituto de Tumores de Milán. Los estudios son prospectivos, doble ciego, *randomizados* utilizando tamoxifeno *versus* placebo por 5 años. La dosis utilizada es de 20 mg/día.

El tamoxifeno provoca efectos colaterales como tuforadas o sofocos e irregularidades menstruales en un 10% aproximadamente; en estudios que incluyeron miles de pacientes se observaron pocos casos de trombosis o tromboflebitis, por lo que las mujeres con antecedentes deben ser excluidas del protocolo. También se observaron problemas oftalmológicos no muy distintos que los que se presentan en la población que no toma tamoxifeno.

En quimioprevención se emplean muestras de grandes proporciones (10-15.000 mujeres). Su evaluación es a largo plazo (5,10 o 15 años) y es muy difícil de controlar. Los problemas no resueltos son referidos a la toxicidad (aguda o crónica), seguridad, factibilidad, duración del estudio, acatamiento de la población en estudio. Ya se ha realizado en el Reino Unido. Un estudio piloto para identificar factores psicosociales que influencian este proceso y la estrategia para mantener la adhesión durante el protocolo, ya que luego será trasladado a gran número de mujeres sanas.

Los beneficios que se esperan son disminución de la mortalidad femenina por menor incidencia de cáncer de mama y afecciones cardiovasculares, sin olvidar que el tamoxifeno disminuye la posibilidad de osteoporosis y fracturas.

Los hallazgos preliminares del estudio italiano publicados en la revista "The Cancer" por Veronesi y col., muestran que el tamoxifeno no fue protector en forma significativa frente al desarrollo del cáncer de mama en mujeres con riesgo normal o bajo y que las mujeres con hormonoterapia de reemplazo se vieron beneficiadas con la administración de tamoxifeno. Fueron incluidas 5.408 mujeres, con 51 años de edad promedio, 30,5 meses de tiempo promedio de evaluación y 98,3 % mujeres hysterectomizadas.

36 Dolor en ginecología

Se define como el dolor de reciente comienzo y probablemente limitado en el tiempo.

Usualmente tiene identificación causal y temporal y suele estar relacionado con una enfermedad o lesión.

El control del dolor debe ser prioridad fundamental, tanto como cualquier otro cuidado médico que requiera el paciente, buscando la satisfacción de éste por su estado y cuidados. Una vez diagnosticado y establecida su causa, sabiendo que es un signo de alarma de algo determinado, es necesario tratarlo.

Se debería hacer hincapié en:

- Maximizar la función minimizando los efectos del trauma quirúrgico en el período de recuperación (función pulmonar, deambulación, alimentación, etcétera).
- Prevenir y disminuir la respuesta metabólica al estrés quirúrgico en el período posoperatorio.
- Controlar el dolor con pocos o ningún efecto adverso asociado.
- Promover la rápida recuperación, evitando retrasos en la vuelta a la funcionalidad normal.
- Procurar la externación temprana.

Si bien el dolor posoperatorio es de carácter agudo y aparece fundamentalmente como consecuencia de la estimulación nociceptiva, hay que tener también en cuenta otras posibles fuentes de dolor, tales como la distensión vesical o intestinal, los espasmos musculares, las lesiones nerviosas secundarias a tracciones, etcétera.

Dolor agudo: objetivos a perseguir

Disminuir la incidencia y severidad del dolor.

Confort y bienestar.

Educación del paciente y la familia.

Disminuir las complicaciones y el tiempo de internación.

Para alcanzar los objetivos enunciados en el cuadro 1, aparte de disminuir el dolor con la medicación, es esencial abarcar la educación del paciente y su familia acerca de las técnicas que se van a aplicar en el preoperatorio o en el posoperatorio inmediatos.

La respuesta al dolor a nivel cortical define una serie de reacciones de tipo psicológico, como la ansiedad, el miedo o la aprensión, que indiscutiblemente

facilitan la exacerbación de aquél, la que puede llevar a reacciones de excitación o agresividad, con aumento de sufrimiento.

Hay que tener presente que el dolor del paciente no se debe a que está operado, sino a que no está tratado y la responsabilidad les cabe a los profesionales, que son quienes están haciendo la prestación.

Ésta es una responsabilidad compartida entre el médico y el personal de enfermería.

Factores que inciden en el dolor posoperatorio

Idiosincrasia del paciente.

Cirujano.

Anestesiólogo.

Enfermería.

Con respecto al cirujano es obvio que un médico habilidoso, prolífico, que no realiza maniobras bruscas, que ha hablado con el paciente aclarándole todas sus dudas y temores, va a generar menos complicaciones en comparación con otro cirujano de distinto perfil profesional.

Es responsabilidad del anestesiólogo tranquilizar a su paciente y explicarle detalladamente los procedimientos que se harán. El valor de la visita preanestésica es altísimo y debe ser utilizado al máximo por el profesional.

Premedicar, realizar preanalgésica quirúrgica, proveer analgesia en la sala de recuperación para continuarla en la habitación del paciente, son deberes del anestesiólogo.

La enfermería es el factor más importante y, sin embargo, no siempre se lo toma en cuenta. De nada sirve ser el mejor experto en dolor agudo, si no se cuenta con un plantel de enfermeras que estén conscientizadas en el manejo de las drogas y las técnicas para tratar el dolor, pues ellas van a ser las ejecutoras y quienes más van a estar con el paciente.

La magnitud y duración del dolor están relacionadas con las características de la lesión, pero también son función de otros aspectos tales como la edad, la técnica anestésica y operatoria, el sexo, los factores socioculturales y raciales, el estado emocional del paciente y su entorno, etc., lo que explicaría, en parte, la variabilidad en la respuesta a la lesión y a su terapéutica.

Tiene un gran volumen de distribución y su vida media β varía entre 3,5 y 15 horas.

Mientras que la duración de su acción alcanza 4 a 6 horas. Se une en un 20% a las proteínas plasmáticas. Produce depresión funcional de la conducción cardíaca y es un potente analgésico local (entre la lidocaina y la dibucaina). Sus efectos no son bloqueados completamente por la naloxona.

Se metaboliza en el hígado por n-desmetilación a norpropoxifeno, un compuesto activo con 23 horas de vida media y con efectos excitatorios sobre el sistema nervioso central. En presencia de falla hepática aumenta la concentración de propoxifeno y es menor la de norpropoxifeno; en pacientes con falla renal hay más norpropoxifeno que propoxifeno. Ninguna de las dos drogas es dializable. Disminuye la metabolización de carbamazepina.

El tramadol es un opioide débil, agonista puro con cierta selectividad por el receptor para la morfina e inhibición *in vitro* de la recaptación de noradrenalina y de la liberación de serotonina, que produciría menor grado de depresión respiratoria que la morfina, por lo que no debería ser administrado en pacientes medicados con IMAO.

Su vida media de eliminación es de aproximadamente 6 horas; con metabolismo hepático por desmetilación, a compuestos sin actividad analgésica (O-desmetiltramadol). Se elimina por riñón.

Sus efectos analgésicos son similares a los del propoxifeno y la codeína, con una duración de acción de 3 a 6 horas, y sólo son antagonizadas parcialmente por la naloxona.

La sobredosificación produce inquietud, ataxia, midriasis, calambres y alucinaciones, y en dosis mayores a los 5mg/kg causa taquicardia y aumento de la tensión arterial.

La nalbusina es un opioide sintético agonista-antagonista. Su vida media plasmática es de 5 horas y su duración de acción, de 4 a 6 horas. Sus metabolitos hidroxilados se excretan en un 90% con la bilis.

Produce depresión respiratoria en dosis equipotentes a la morfina, pero, a diferencia de ella, tiene un efecto *cecho* en dosis de 300 μ g/kg. En baja dosis (250 μ g/kg) se comporta como antagonista de los receptores mu, pudiendo revertir la depresión ventilatoria de otros opioides sin revertir sus efectos analgésicos.

La buprenorfina es un derivado semisintético de la tebaina con gran afinidad por los receptores mu, ejerciendo su efecto analgésico a través de dichos receptores, por este motivo está desprovista de la disforia ocasionada por aquellos fármacos que actúan a través de los receptores sigma.

La buprenorfina es un analgésico más potente que la morfina y dentro del amplio espectro de la dosis utilizada habitualmente en la clínica no se ha observado el efecto analgésico techo, estando dicha anal-

gesia en relación con la dosis. Puede ser utilizado, por lo tanto, como un antagonista puro, titulando la dosis de acuerdo con la respuesta del paciente.

Es el opioide más liposoluble y se une a las proteínas plasmáticas en un 96 a 98%.

El comienzo de la duración de la acción es de 15 a 30 minutos con un pico máximo que se alcanza entre los 60 y 120 minutos, y una vida media en plasma de 3,5 horas. La unión a receptores posibilita una duración de su efecto durante 8 a 10 horas, y empleando las dosis mayores, un régimen de dos veces por día es a menudo suficiente. Se metaboliza en el hígado por oxidación y glucuronización y se elimina por la bilis.

La conveniente vía de administración sublingual permite a los pacientes titular su óptima dosis y es de valor para aquellos que son capaces de tolerar por otra vía o presentan cáncer de faringe, esófago o estómago, y en los que padecen de una obstrucción intestinal parcial o total.

En el cáncer de cabeza y cuello donde la ruta oral de la analgesia puede ser considerada inapropiada, la buprenorfina sublingual es, a menudo, el agente de elección. Los efectos adversos de la buprenorfina son similares a los de otros antagonistas de los receptores mu: náuseas, vómitos y mareos (tabla 36-4).

Tabla 36-4. Buprenorfina

Vía	Inicio	Pico	Duración
Intravenosa	1-5 min.	5-20 min.	-6 hs.
Sublingual	10-45 min.	<60 min.	8-10 hs.
Epidural	2-12 min.		0,5-3 hs.
Intramuscular	10-20 min.		6-12 hs.

VIAS ALTERNATIVAS EN EL USO DE ANALGÉSICOS

Vía intranasal

La función primordial de la estructura nasal es la humidificación, calentamiento y limpieza del aire inspirado. Para ello la mucosa nasal cuenta con un epitelio muy vascularizado, con microvellos y un área de 180 cm².

Los capilares subepiteliales están alineados con el epitelio feneestrado, que forma una membrana porosa. Este lecho parecería diseñado para el pasaje de fluidos y sustancias disueltas a través del epitelio. Por esta vía se evita la degradación de fármacos a través de los fluidos gastrointestinales y el primer paso hepático.

La absorción no se modifica significativamente por la ionización de las drogas, ó por el tamaño de las moléculas, lo que sugiere que la absorción nasal se comporta de manera diferente a otras membranas biológicas.

La forma de administración puede influir en la capacitación de los fármacos, al variar la distribución de la droga en la superficie de la cavidad nasal.

La administración en gotas muestra tener mejor absorción que los spray nasales, pues las primeras alcanzan zonas posteriores de las fosas nasales con mayor vascularización.

Para evitar que las gotas se escurran hacia la nasofaringe, se deben colocar con la cabeza del paciente muy levemente extendida, girándola hacia derecha e izquierda y luego al centro (30 segundos en cada posición); el fármaco debe introducirse suavemente, con respiración normal.

El sulfentanilo presenta una relación potencia/volumen muy favorable para ser administrado por esta vía. Causa mínimos cambios en la mucosa (al igual que la morfina y el fentanilo), por lo que puede suministrarse crónicamente.

Su disponibilidad plasmática es del 56% de la misma dosis IV a los 10 minutos, y a los 30, 60 y 120 minutos no muestra diferencias con las concentraciones endovenosas.

Se lo utiliza habitualmente en la premedicación pediátrica, 1 a 3 ug/kg; produce los mismos efectos adversos que por vía intravenosa (hipoventilación, tórax leñoso, etcétera.).

La administración intranasal de fentanilo es tan efectiva como la endovenosa para el control del dolor posoperatorio. Por esta vía tiene latencia similar sin diferencias estadísticamente significativas en la disponibilidad plasmática. Los efectos adversos también son similares. Es muy útil para los cambios de ropa de cama o curaciones de pacientes internados con dolor crónico o posttraumático en los que se controla el dolor en reposo con drogas menos potentes.

La buprenorfina, que también ha sido utilizada con buenos resultados por esta vía, presenta una cinética similar a la vía intramuscular.

Vía intranasal

La cavidad oral ofrece un área de absorción de 200 cm² con un ambiente de pH 6,2 a 7,4. Es útil en pacientes que no toleran la administración oral, en aquéllos con acceso venoso difícil o imposible y en los que tienen alteraciones de la coagulación, en quienes no es conveniente la inyección intramuscular.

La mucosa oral está cubierta por una fina capa de epidermis muy vascularizada y siempre húmeda, pues la saliva provee hidratación y aumenta la permeabilidad de la mucosa.

La vía transmucosa oral permite la absorción más veloz y menor tiempo de latencia que la vía oral. Las moléculas pequeñas penetran más rápidamente, al igual que las drogas liposolubles, no ionizadas, y las sustancias volátiles.

Las mejores preparaciones para ser utilizadas por vía son las tabletas, debido a que los líquidos se

escurren hacia la faringe y el esófago y son tragados. Cuando se alcaliniza el medio bucal se aumenta considerablemente la absorción, lo que hay que tener en cuenta en pacientes que utilizan bicarbonato de sodio para prevenir la candidiasis oral.

El citrato de fentanilo (OTCF) resistente al calor, disuelto en una matriz de sucrosa y colocado en un molde con soporte (*lollipop* o chupetín), ha sido probado con resultados muy satisfactorios.

Introducido en la cavidad bucal, se disuelve en la saliva, atraviesa rápidamente la mucosa oral y una porción es deglutida y absorbida en el estómago e intestino.

Las concentraciones de fentanilo son del doble que por la vía oral y tienen su pico aproximadamente a los 20 minutos, con una disponibilidad del 52%.

Produce sedación y ansiolisis en 20 a 30 minutos, en relación lineal con la dosis.

También reduce los requerimientos intra y posoperatorios de analgésicos.

Produce los mismos efectos adversos que al ser administrado por cualquier vía, a excepción de rigidez muscular (debido a la lenta absorción). Aumenta la incidencia de náuseas y vómitos (gran parte de ello a causa del *lollipop*), con incremento del contenido gástrico sin cambios en el pH gástrico, y es característico el prurito facial. También se ha reportado desaturación moderada. La dosis recomendada para sedación preoperatoria es de 15 a 20 µg/kg, veinte minutos antes del procedimiento.

También se lo ha utilizado en el control del dolor oncológico, como dosis de rescate entre dosis reguladas de otro opioide.

El efecto analgésico comienza entre los 2 y 5 minutos, con un pico a los 20 y una duración de hasta dos horas.

Previamente (30 minutos) a procedimientos invasivos y dolorosos (punción de médula, punción lumbar, curaciones, suturas en chicos, etc.), una dosis de 15 a 20 µg/kg puede ser de suma utilidad.

Es importante señalar entre los inconvenientes de la OTCF el uso indebido del fármaco por personal hospitalario con conductas adictivas y su costo relativamente elevado.

Vía sublingual

La vía sublingual tiene las mismas características histológicas que la mucosa oral (de hecho es parte de ella) y comparte lo dicho anteriormente con relación a la absorción de las drogas, pero por poseer un epitelio más fino, es más permeable que otras zonas de la boca.

En nuestro medio, la buprenorfina es el único opioide con formulación comercial para uso sublingual. Por su alta liposolubilidad atraviesa fácilmente la mucosa sublingual, pero tiene un comienzo de acción de 15 a 30 minutos debido a sus características ciné-

ticas (alta afinidad con lenta asociación/dissociación al receptor opioide). El pico plasmático se observa entre 1 y 2 horas, con una disponibilidad plasmática muy variable, de entre el 16 y el 96%, y una duración de acción entre 8 y 10 horas.

Se utiliza en el posoperatorio de adultos (un comprimido de 0,4 mg equivale a 75 mg de imeperidina, pero con el doble de duración) y en niños (6 ug/kg, son tan efectivos como 0,1 mg/kg de morfina).

Los efectos adversos son similares a los observados por otras vías, y se destacan las náuseas, vómitos y somnolencia, debiéndose tener particular cuidado con la aparición de depresión posoperatoria tardía refractaria a la naloxona.

La morfina no cuenta con preparados comerciales para uso sublingual, aunque es ampliamente utilizada en preparaciones magistrales con un contenido de 20 a 60 mg/ml.

Por esta vía tiene un comienzo de acción muy rápido (3 min.), con concentraciones plasmáticas muy constantes durante 4 horas y áreas bajo la curva y disponibilidad mayores (40-50%) que con morfina IM.

Debido a que se requieren menores dosis que por vía oral, se ha reportado menor incidencia de constipación y vómitos.

Vía rectal

La mucosa rectal, por no presentar vellosidades, tiene un área de absorción de 200 a 400 cm², con un pH de entre 7 y 8. Las drogas se absorben con difusión pasiva hacia los plexos venosos submucosos, que drenan en las venas hemorroidales superior, media e inferior. Éstas desembocan en el sistema porta, y las medias e inferiores en el sistema cava, por lo que no es predecible qué porción de la droga realizará el primer paso hepático.

La mayor ventaja de la vía rectal radica en que es independiente de la motilidad intestinal, el vaciado gástrico o la presencia de náuseas o vómitos.

Los vehículos para la dosificación rectal pueden ser líquidos, semisólidos o sólidos: entre ellos se destacan las cápsulas de gelatina y los supositorios de hidrogel.

La disponibilidad de las drogas es sumamente variable, con rangos que para la morfina oscilan entre 30 y 70% de la relación rectal/perenteral, valores aun superiores a los obtenidos por la vía oral.

El pico plasmático, utilizando hidrogel de morfina, se alcanza a los 30 minutos y las concentraciones plasmáticas comienzan a descender a las 2 horas. Cuando se utilizan preparados de liberación prolongada (microgránulos), la absorción es similar pero el pico plasmático es menor, obteniéndose similares resultados terapéuticos.

Se ha usado esta vía para el control del dolor posoperatorio con óptimos resultados.

La falta de difusión del procedimiento podría radi-

car más en razones culturales y sociales que en objeciones farmacológicas o terapéuticas.

Vía transdérmica

La administración transdérmica de drogas utiliza la piel como órgano de dispensación y liberación.

El estrato córneo es rico en lípidos, por lo que se requieren drogas liposolubles para atravesarlo con facilidad, y potentes, de manera que con bajas concentraciones plasmáticas se alcancen los objetivos terapéuticos buscados.

Los fármacos dispensados por vía transdérmica se absorben y eliminan con tasa constante, independientemente de la droga remanente (cinética de orden cero).

El estrato córneo actúa como barrera al paso de la droga y también como reservorio y depósito de ella.

El fentanilo transdérmico se dispensa en parches de citrato en una matriz gelatinosa, que contienen una membrana porosa que permite la liberación controlada de la droga. La tasa de liberación horaria depende del tamaño del parche, pues cada cm² libera 2,5 µg/hora. Es por eso que las diferentes presentaciones con dosis crecientes tienen tamaños diferentes. El tamaño no puede exceder los 50 cm², por el riesgo de generar toxicidad.

Luego de aplicado el fármaco sobre la piel, el pico plasmático se alcanza entre las 12 y las 16 horas. Si se deja colocado 24 horas, la vida media de eliminación dura entre 15 y 21 horas. Tanto la latencia como la prolongación del efecto después de retirado el parche se explican por la capacidad del estrato córneo para actuar como reservorio.

Se ha preconizado su uso en el dolor posoperatorio, pero la gran latencia y el prolongado tiempo de eliminación constituyen desventajas considerables. Por lo general los diferentes autores lo combinan con tratamientos convencionales o analgesia controlada por el paciente (ACP).

Tendría utilidad en pacientes que deban permanecer hospitalizados por más de tres días, a partir del segundo día, y con una adecuada titulación previa, combinado o no con antiinflamatorios no esteroides (AINEs).

En dolor crónico se lo reserva a pacientes en los que haya fallado la vía oral. Por lo general, una relación morfina oral/fentanilo transdérmico de 10:1 permite un cálculo bastante preciso de la dosis y/o tamaño del parche requerido. Por ejemplo, si se utilizaría morfina oral, 20 mg cada 4 horas, se requeriría un parche de 25 µg/h; si se dosificara con 40 mg cada 4 horas, uno de 50 µg/h, etcétera.

Por lo general es conveniente emplear AINEs o adyuvantes en terapéuticas convencionales en función del origen del dolor.

Los efectos adversos son similares a los que se presentan utilizando fentanilo por otra vía.

Es poco usual la aparición de depresión respiratoria; las náuseas y vómitos son frecuentes, al igual que la retención urinaria y el prurito. Si se presenta reacción inflamatoria en el lugar de colocación del parche, suele desaparecer en 24 horas sin requerir tratamiento, por lo que es conveniente rotar el lugar de colocación con cada nuevo parche.

Otras vías

Existen los bloqueos locales muy bien indicados; por ejemplo, en incisiones de piel, cuando se hacen laparoscopias.

Independientemente de que el paciente reciba anestesia general, se deben bloquear los planos de piel, llegando incluso hasta el peritoneo, lo cual da muy buena analgesia.

Los narcóticos peridurales, como por ejemplo la morfina, fentanilo o buprenorfina, constituyen muy buena analgesia posoperatoria. En cesáreas, proporcionan una analgesia de más de 22 horas prácticamente sin ninguna complicación. Es una lástima perder una vía como la peridural para la analgesia posoperatoria cuando la indicación es, precisamente, una peridural; se trata de una vía muy buena, recomendable. La morfina es un excelente analgésico, poderoso, que con muy bajas dosis logra un efecto sumamente importante porque tiene receptores específicos a nivel medular.

Hay que considerar que todo paciente al que se le va a hacer un tratamiento de dolor posoperatorio tiene que cursar por tres etapas: la dosis de ataque (dosis de carga); la de mantenimiento (dosis para veinticuatro horas) y la de rescate (para tratar los picos de dolor que pueden llegar a producirse).

La analgesia intramuscular prácticamente tiene que desaparecer debido a que la biodisponibilidad de la droga intramuscular no es predecible.

En un trabajo del año '89, sobre más de 1.750 casos, se demuestra que el 60% de los abscesos hallados en pacientes posoperatorios habían sido causados por analgésicos. Es una vía incómoda, porque hay que mover al enfermo.

Opiáceos por vía intravenosa: características

	Bolo inicial	Ritmo de perfusión inicial
Morfina	1-2 mg	2-3 mg/h
Leperidina	30-40 mg	25-30 mg/h
Metadona	5 mg	1 mg/h
Fentanyl	50-150 µg	90-100 µg/h
Alfentanyl	250-700 µg	1.5-2 mg/h
Meptazinol	50 mg	35 mg/h
Buprenorfina	0.15 mg	0.09 mg/h
Dolbulina	10 mg	6 mg/h

Hay que tener presente que en dolor el estímulo no siempre tiene que guardar relación con la experiencia dolorosa que refiere el paciente, así que nunca se debe subestimar el sufrimiento por más pequeña que sea la intervención, como, por ejemplo, glándula de Bartolini, episiotomía, biopsia de inama, etc., pues para algunos pacientes puede ser una experiencia de alto dolor.

Analgesia controlada por el paciente (ACP)

Se trata de un método de dosificación analgésica en el que una computadora conectada a una bomba con una jeringa permite al paciente administrarse dosis programadas por el médico cuando tenga dolor. Sólo tiene que apretar un botón y recibe la cantidad de droga programada por el especialista. De esta manera es el paciente el que individualiza sus requerimientos analgésicos.

Analgesia controlada por el paciente (ACP)

Ventajas

- Individualización.
- Menores dosis.
- Menor sedación.
- Mayor actividad.
- Menor ansiedad.
- Menos enfermería.
- Menos complicaciones.

La programación de las dosis, el intervalo entre ellas, la dosis máxima para cuatro horas, etc., es realizada por el médico. Luego de cada dosis existe un tiempo en que por más que se oprima el interruptor de dosificación no se dispensa droga, lo que permite asegurarse con respecto a la sobredosificación.

Con esta forma de dosificación se ha probado que los requerimientos analgésicos son mucho menores. Por ejemplo, con 15 o 18 mg de morfina en un día se pueden calmar los dolores posoperatorios de una histerectomía.

Si bien las dosis utilizadas son muy bajas, se administran todas las veces que la paciente lo requiere, a la vez que se mantienen niveles estables sin fluctuaciones importantes. De esta manera se evita la espera con dolor por depender de la enfermera o del médico para administrar la droga.

Al requerir menos dosis, hay menos sedación; por lo tanto, en una histerectomía común, operando, por ejemplo, a las ocho u ocho y media de la mañana, a las cinco o seis de la tarde la paciente está caminando. Eso trae menor ansiedad, se demanda menos enfermería, se presentan menos complicaciones dependientes de los efectos de los opioides, etcétera.

Existen algunas complicaciones asociadas al uso del equipamiento y su complejidad, los costos direc-

tos son mayores y se requiere comprensión del método por parte del paciente y su familia.

DOLOR POR CANCER GINECOLOGICO

Podemos dividir las características del dolor, en función de su origen, en tres grupos: el somático, el visceral y el neuropático. El primero es originado en el soma, músculos, articulaciones, periostio, etc.; el segundo, en las vísceras y sus membranas, y el tercero, el neuropático, por el compromiso o lesión de tejido neural del sistema nerviosomático o autónomo.

Tipos de dolor

- Somático.
- Visceral.
- Neuropático.

Características del dolor

- Difuso.
- Pobremente localizado.
- No respeta la línea media.
- Bilateral.

La característica del dolor de cáncer pelviano es que incluye todos los tipos de dolor, por eso en ciertas ocasiones es tan difícil de controlar. Suele ser mal localizado, generalmente bilateral, continuo y con crisis de duración variable, con irradiación hacia el abdomen y los miembros inferiores, etcétera.

El control del dolor pelviano asociado al cáncer debe basarse primordialmente en el diagnóstico acabado de sus causas.

El dolor del paciente con cáncer pelviano puede ser originado por el tumor (invasión visceral, retroperitoneal, sacra, etc.), por el tratamiento o por causas diferentes de ambos.

El dolor generado por la radioterapia o por la cirugía puede ser más importante que el producido por el cáncer mismo y plantea muchas veces un desafío mayor, por los escasos resultados que ofrecen las terapéuticas convencionales.

Tratamiento

El tratamiento debe iniciarse en el momento del diagnóstico de la enfermedad, si se encuentra presente el dolor. Se fundamenta en el control en función del origen de éste, puesto que las terapéuticas para el dolor de origen somático, visceral o neuropático son muy diferentes.

Por ejemplo, un dolor de origen somático puede aliviarse con un antiinflamatorio no esteroideo, pero no es razonable utilizarlo para un dolor de origen visceral.

El control del dolor de origen neuropático debería

tratarse con antidepresivos y anticonvulsivantes, anestésicos locales, etcétera.

La Organización Mundial de la Salud publicó las guías para el tratamiento del dolor.

Este protocolo de administración de analgésicos para el control del dolor asociado al cáncer se fundamenta en una escalera de administración secuencial de drogas, que comienza con antiinflamatorios no esteroideos en el primer escalón, opioides débiles en el segundo y opioides potentes en el tercero. Junto con estas drogas principales se le indican adyuvantes.

En el primer escalón del esquema de la OMS se encuentran las DAINES, y la aspirina es el patrón de referencia. El mayor problema asociado al uso de este grupo de drogas es la aparición de cuadros de intolerancia, especialmente gastrointestinal.

Si el dolor no se controla con drogas del primer escalón, se pasa al segundo, en el que se utilizan opioides débiles, generalmente asociados a drogas del primer escalón; por ejemplo, codeína o dextropropoxifeno.

Es común que en la consulta especializada en dolor el paciente se encuentre medicado con drogas del primero y segundo escalón. Es muy importante destacar la necesidad del tratamiento precoz según los esquemas de la OMS, diseñados para su aplicación por parte de médicos no especializados en dolor.

En ambos escalones se utilizan adyuvantes, y en el caso del dolor pelviano es común iniciar la terapéutica con antidepresivos y anticonvulsivantes, aun utilizando drogas del primer escalón. Si el paciente tiene dolor originado en una metástasis ósea, utilizamos radioterapia, y si la causa del dolor es el crecimiento tumoral, se evalúa la posibilidad de indicar quimioterapia.

Si no hay buenos resultados con los escalones anteriores o su efectividad se agota por tolerancia farmacológica o crecimiento tumoral, se avanza al siguiente, donde se recurre fundamentalmente a la morfina y la buprenorfina, que son los únicos opioides potentes disponibles en la República Argentina para uso oral.

Los adyuvantes son drogas que se utilizan para aumentar la efectividad de los analgésicos principales o para controlar otro tipo de problemas asociados a la enfermedad o su terapéutica. Por ejemplo, los antidepresivos tricíclicos, que ejercen su acción en el asta posterior de la médula inhibiendo la recaptación de noradrenalina y serotonina, con lo que se potencian los efectos del haz ascendente inhibitorio originado en la sustancia gris periacueductal.

Los anticonvulsivantes son utilizados para controlar el dolor de origen neuropático, pues se sabe que cuando existe daño o compromiso neural las neuronas involucradas tienen descarga espontánea, menor umbral de excitación y mayor velocidad de conducción, todos patrones de respuesta similares a los cuadros convulsivos centrales.

Los corticoides se utilizan con muy buenos resultados en presencia de metástasis cerebrales al disminuir el edema cerebral perilesional, y para controlar el dolor asociado a compromiso metastásico óseo, al disminuir la inflamación perióstica.

La radioterapia antalgica se usa básicamente cuando hay metástasis óseas o cerebrales, como adyuvante o analgésico, pero siempre combinado con terapéutica farmacológica. Es importante recordar que esta técnica no se encuentra exenta de efectos asociados y que al iniciarse el tratamiento sobre metástasis óseas el dolor suele aumentar.

Con tratamiento farmacológico, según los criterios de la OMS se puede controlar adecuadamente el dolor de entre el 70 y el 90% de los pacientes oncológicos. Estas cifras corresponden a revisiones de grandes series de Japón, Alemania, Estados Unidos, Inglaterra y a nuestras propias estadísticas. Los pacientes que ya no pueden controlar el dolor con esta metodología pueden conseguir alivio con métodos invasivos.

Tratamiento

• No invasivo	80-85%
• Invasivo	15-20%

En relación a los tratamientos invasivos, la cirugía, por ejemplo, sirve cuando se puede extirpar el tumor, y su utilidad será proporcional a la precocidad de la indicación.

Los procedimientos neuroquirúrgicos tienen indicaciones muy específicas y cada vez más limitadas, a medida que mejoran los resultados con tratamientos no invasivos.

Éste es el caso de las secciones medulares, neurectomías, rizotomías, etc., las que han presentado una alta incidencia de dolor deafferentativo y trastornos motores o esfinterianos.

Reservamos los bloqueos neurolíticos para pacientes que tengan ostomías o pérdida del control esfinteriano previo, o con sobrevida no mayor de 6 meses.

En la actualidad se han publicado algunos reportes que describen la técnica de neurectomía presacra por vía laparoscópica.

Nosotros la realizamos con un método muy sencillo, que no insume más de diez minutos: el bloqueo del ganglio de Walter, el último de la cadena simpática, que inerva toda la zona perineal. Sirve para el

dolor oncológico y no oncológico y se hace bajo radioscopia.

Tratamiento

• No invasivo	• Invasivo
• Analgésicos.	• Cirugía.
• Adyuvantes.	• Neurocirugía.
• Radioterapia.	• Opoides espinales.
• Quimioterapia.	• Bloqueos neuroespinales.
	• Neurectomía presacra.
	• Bloqueo plexo-hipogástrico superior.
	• Bloqueo ganglio de Walter.

La pelvis está inervada fundamentalmente por el sistema simpático. Con el bloqueo simpaticolítico del plexo hipogástrico superior podemos controlar la mayor parte de los dolores por cáncer pelviano que tienen componente neuropático, y si bien no elimina por completo todo el dolor, se pueden reducir los requerimientos analgésicos, con adecuado control del dolor somático y visceral.

Los opoides espinales constituyen una buena alternativa para el control del dolor de cáncer en pacientes en los que han dejado de ser efectivas otras vías de administración, como la oral o la subcutánea.

Habitualmente se coloca un catéter epidural o raquídeo conectado a un reservorio subcutáneo por donde se inyectan, en forma continua o intermitente, opoides (morfina, fentanilo, etc.) o anestésicos locales en baja concentración.

Esta metodología presenta algunos inconvenientes, como los costos elevados, el requerimiento de internación para su colocación o la necesidad de un buen medio familiar, o los propios de la instrumentación del espacio epidural raquídeo.

Pero debe recordarse que cuando se recurre a tratamientos invasivos, sobre todo los bloqueos mencionados o los opoides espinales, es porque no se ha podido controlar el dolor y los síntomas asociados con métodos no invasivos (vía oral) o menos complejos (vía subcutánea) y más baratos.