

Editorial

Cambio del perfil epidemiológico y demográfico determina un mayor riesgo de cáncer ginecológico en la mujer chilena

Chile en las últimas décadas ha presentado una transición epidemiológica caracterizada por un aumento de las enfermedades no transmisibles, entre ellas el cáncer, constituyéndose esta enfermedad en un problema de salud pública. En el año 2009, según el Instituto Nacional de Estadísticas de Chile (1), el fallecimiento por cáncer fue la segunda causa de muerte (25,7%), detrás de las enfermedades cardio-vasculares (28,7%).

En ese año, fallecieron por cáncer 10.884 mujeres, siendo el cáncer de mama (15,7/100.000 mujeres) la primera causa de muerte oncológica, seguido por el cáncer gástrico (13,0/100.000 mujeres), el de vesícula biliar (11,9/100.000 mujeres), el bronco-pulmonar (11,1/100.000 mujeres) y el de colon (8,4/100.000 mujeres). En ellas, el cáncer digestivo fue la primera causa de muerte oncológica, seguida por el cáncer ginecológico. En la Tabla I se presenta la comparación de la mortalidad por cáncer ginecológico entre los años 1997 y 2009. Se aprecia que hay un aumento significativo de la proporción de muertes por cáncer de mama, ovario y cuerpo uterino; mientras que hay una reducción significativa para el cáncer de cuello uterino, y sin cambios para vulva y vagina.

La mortalidad por cáncer ginecológico se rela-

ciona con la edad de la mujer, es así que a mayor edad mayor riesgo de mortalidad. En 2009 (1), el 51,7% de la mortalidad por cáncer de mama correspondió a mujeres de 65 o más años, para cáncer cervicouterino el 46,0%, para cáncer de ovario el 52,5%, para cáncer de cuerpo uterino el 65,6%, para cáncer de vulva el 65,4% y para cáncer de vagina el 61,6%.

El envejecimiento poblacional pone a la mujer chilena en mayor riesgo de cáncer en general y de cáncer ginecológico en particular. En 2009 se estimó una población de 853.903 mujeres de 65 o más años (1), mientras que para 2020 se estiman 1.238.325 mujeres (3), un 45% más de mujeres de ese grupo etario, por lo que es esperable un aumento de la incidencia y de la mortalidad general por cáncer.

Otro factor que incide en el mayor riesgo oncológico de la población es el desarrollo económico del país. Chile es un país en desarrollo, y por tanto asociado a una serie de cambios en su régimen alimentario y modo de vida, que se asocian a cáncer, asemejándose en sus características onco-epidemiológicas a lo que se observa en los países económicamente desarrollados de la Región de las Américas (4,5).

Tabla I
MORTALIDAD POR CÁNCER GINECOLÓGICO, CHILE 1997- 2009

Localización	n	Tasa 1997	n	Tasa 2009	OR (95% IC)
Mama	885	12,0	1.338	15,7	1,31 (1,20-1,42)
Cuello uterino	773	9,9	646	7,6	0,76 (0,68-0,85)
Ovario	254	3,4	377	4,4	1,28 (1,09-1,59)
Cuerpo uterino	188	2,5	273	3,2	1,25 (1,04-1,52)
Vulva	34	0,5	26	0,3	NS
Vagina	15	0,2	13	0,2	NS

(Tasa x 100.000 mujeres)

Según la Encuesta Nacional de Salud 2009-2010 (6), en la población de mujeres de 15 o más años: el 37,1% fuma, el 43,5% consume alcohol, el 30,7% son obesas, el 25,3% son hipertensas, el 10,4% son diabéticas, el 38,1% tienen el colesterol total elevado y el 92,9% son sedentarias en el tiempo libre. Todas estas características epidemiológicas son factores de riesgo que se asocian a patologías oncológicas en general y también al cáncer ginecológico. Rose y cols (7), informan que la obesidad central, la resistencia a la insulina, la hipertensión arterial y la dislipidemia aterogénica son factores de riesgo para cáncer de mama. Lahmann y cols (8) informan el significativo mayor riesgo de la obesidad para cáncer de ovario (BMI>30 kg/m² [1,33; 95%CI:1,05-1,68]); similar información reportan Friedenreich y cols (9) para cáncer de endometrio (BMI>30 kg/m² [1,78; 95%CI:1,41-2,26]). Chen y cols (10) muestran de la asociación del consumo moderado de alcohol y un mayor riesgo de cáncer de mama (RR: 1,15; 95%CI, 1,06-1,24). Cust (11), comunica el efecto de la actividad física en la reducción del riesgo para cáncer de ovario (20%) y endometrio (20-30%).

Todos estos antecedentes hacen necesario continuar con el desarrollo de políticas públicas destinados a mejorar los registros y programas oncológicos (12), el acceso oportuno al tratamiento (13), la investigación en oncología (14), el fomento de los cambios de hábitos saludables de la población (15), y los programas de posgrado destinados a aumentar los especialistas oncólogos.

Dr. Enrique Donoso S.
Editor Jefe.
Revista SOCHOG.

REFERENCIAS

- Instituto Nacional de Estadísticas (INE). Estadísticas Vitales. Chile 2009.
- Instituto Nacional de Estadísticas (INE). Estadísticas Vitales. Chile 2007.
- INE, CEPAL. Chile: Proyecciones y estimaciones de población. Total país 1950-2050. Disponible en: www.ine.cl/canales/chile_estadistico/demografia_y_vitales/proyecciones/Informes/Microsoft%20Word%20-%20InforP_T.pdf
- U.S. Cancer Statistics Working Group. United States Cancer Statistics: 1999–2008. Incidence and Mortality Web-based Report. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute; 2012. Disponible en: www.cdc.gov/uscs.
- Canadian Cancer Society's Steering Committee on Cancer Statistics. Canadian Cancer Statistics 2012. Toronto, ON: Canadian Cancer Society; 2012. Disponible en: www.cancer.ca
- Ministerio de Salud, Universidad Católica de Chile, Universidad Alberto Hurtado. Encuesta Nacional de Salud, Chile 2009-2010. Tomo II. V. Resultados. Disponible en: http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2012/07/InformeENS_2009-2010_CAP5.pdf
- Rose DP, Haffner SM, Baillargeon J. Adiposity, the metabolic syndrome, and breast cancer in African-American and white American women. *Endocrine Rev* 2007; 28:763-77.
- Lahmann PH, Cust AE, Friedenreich CM, Schulz M, Lukanova A, Kaaks R, et als. Anthropometric measures and epithelial ovarian cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2010;126:2404-15.
- Friedenreich C, Cust A, Lahmann PH, Steindorf K, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, et als. Anthropometric factors and risk of endometrial cancer: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Causes Control* 2007;18:399-413.
- Chen WY, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA* 2011;306:1884-90.
- Cust AE. Physical activity and gynecologic cancer prevention. *Recent Results Cancer Res* 2011;186:159-85.
- Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Primer informe de registros poblacionales de cáncer en Chile, quinquenio 2003-2007. Disponible en: <http://epi.minsal.cl>
- Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Acceso Universal de Garantías Explícitas. Disponible en: http://www.minsal.gov.cl/portal/url/page/minsalcl/g_gesauge/guias.html
- Consortio Tecnológico en Biomedicina Clínico-Molecular Aplicada (BMRC-Chile), Programa de Salud Pública y Centro de Evaluaciones Económicas y Sociales en Salud, Departamento de Salud Pública de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Mapa de la investigación en cáncer en Chile, 2010. Disponible en: <http://www.saludderecho.cl/archivos/2010/12/Mapa-del-C%C3%A1ncer-en-Chile-2010.pdf>.
- Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Estrategia nacional de salud para el cumplimiento de los objetivos sanitarios de la década 2011-2020. Disponible en: <http://www.minsal.gov.cl/portal/url/item/b89e911085a-830ace0400101650115af.pdf>.

Trabajos Originales

Detección ecográfica y pronóstico de la ventriculomegalia fetal

Mercedes Hernández S.¹, Olivia Orribo M.¹, Ingrid Martínez W.², Ana I. Padilla P.², Margarita Álvarez de la Rosa R.², Juan M. Troyano L.³

¹ Médico Residente Ginecología y Obstetricia, ² Médico Adjunto Ginecología y Obstetricia, ³ Unidad de Ecografía. Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario de Canarias, Universidad de La Laguna, Tenerife, España.

RESUMEN

Antecedentes: La ventriculomegalia fetal es un signo ecográfico muy sensible para las alteraciones del sistema nervioso central fetal. La morbilidad asociada a la misma depende principalmente de la etiología y de la presencia de otras malformaciones asociadas. Si es aislada y no progresiva se puede preveer un resultado posnatal favorable hasta en el 70% de los casos aunque hay una gran disparidad de cifras entre distintos centros y autores. **Objetivo:** Establecer la relación entre ventriculomegalia y pronóstico perinatal. **Método:** Se han revisado 60 casos diagnosticados mediante ecografía prenatal en el Hospital Universitario de Canarias siguiendo los criterios ecográficos de ventriculomegalia (astas posteriores mayores de 10 mm). Se realizaron cariotipos y serología materna y en líquido amniótico para completar el estudio. **Resultados:** Hubo un total de 23 interrupciones voluntarias de la gestación y 28 recién nacidos sin secuelas (47%). Un 70% de las ventriculomegalias aisladas correspondieron a recién nacidos sin secuelas. El 10% de las ventriculomegalias aparecieron en fetos con aneuploidías. **Conclusión:** El pronóstico fue favorable en los casos de ventriculomegalia no progresiva y aislada. La medida de la ventriculomegalia no predice el resultado. La variabilidad de resultados en la literatura obliga a cada centro a disponer de sus protocolos y datos para aconsejar a la pareja que ha de tomar una decisión sobre el futuro de su embarazo.

PALABRAS CLAVE: *Diagnóstico prenatal, ventriculomegalia, ecografía, aneuploidías*

SUMMARY

Background: Fetal ventriculomegaly is the most sensitive sonographic sign for central nervous system anomalies. Neonatal morbidity and mortality depends on the etiology of the ventriculomegaly and the presence of other malformations. Isolated non-progressive ventriculomegaly is associated with 70% favorable results, with a great disparity among studies. **Aims:** To establish the relationships between ventriculomegaly and perinatal outcome. **Methods:** The authors reviewed 60 cases of prenatally diagnosed fetal ventriculomegaly in the Canary Islands University Hospital. An ultrasonographic measurement of the lateral ventricles of 10 mm or more was considered as ventriculomegaly. Fetal and maternal serology was performed as well as fetal karyotyping. **Results:** 23 patients decided to terminate the pregnancy due to unfavorable prognosis. In 28 cases outcome was favorable. 70% of isolated ventriculomegaly corresponded to healthy newborns. 10% of the fetuses had aneuploidies. **Conclusion:** Prognosis is favorable if ventriculomegaly is isolated and non-progressive. Measurement of the lateral ventricle does not predict outcome. Disparity of results in literature makes it necessary for each Hospital to rely on their own data and guidelines to assess parents on the fate of the pregnancy.

KEY WORDS: *Prenatal diagnosis, ventriculomegaly, ultrasound, aneuploidy*

INTRODUCCIÓN

La ventriculomegalia es un signo ecográfico que puede asociar un número elevado de entidades patológicas con pronóstico propio; es el marcador más sensible de la patología del sistema nervioso central fetal. Determinar la causa de la ventriculomegalia conlleva una tarea compleja (1,2). La morbilidad asociada, depende principalmente de la etiología y presencia de otras malformaciones asociadas. Existe controversia entre la diferencia de este término con el de hidrocefalia, que para algunos autores hace referencia a la etiología obstructiva (3). Siguiendo protocolos internacionales, se define ventriculomegalia como un diámetro de las astas posterior de los ventrículos laterales (atrio) entre 10-15 mm en el período comprendido entre las 15-40 semanas (2,4). La medida se tomará siguiendo el eje del ventrículo perpendicular a sus paredes, medida de interior a interior, según recomendaciones la International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) (4).

La incidencia de ventriculomegalia aislada es de 0,64/1000 embarazos (5-7). El pronóstico de la ventriculomegalia depende de la existencia de otras malformaciones o síndromes asociados, en caso de hallazgo aislado, es más desfavorable en fetos de sexo femenino. En este estudio se han recopilado retrospectivamente casos de ventriculomegalia diagnosticados en nuestro centro en los últimos cinco años, para establecer la relación entre ventriculomegalia y pronóstico perinatal.

PACIENTES Y MÉTODO

Se estudiaron retrospectivamente 60 casos diagnosticados de ventriculomegalia en nuestra Unidad de Ecografía entre enero de 2006 y enero de 2011. Se tomaron como criterios ecográficos de ventriculomegalia la medida del asta posterior de los ventrículos laterales mayor de 10 mm, siguiendo criterio de la ISUOG (4).

Una vez diagnosticada, y con el consentimiento de la paciente, se solicitó estudio del cariotipo, serológico (en líquido amniótico y sangre materna) de toxoplasma, rubeola, citomegalovirus, parvovirus B19, y herpes virus. Además se practicó una ecografía morfológica exhaustiva para descartar anomalías asociadas. Finalmente, fue solicitada una valoración conjunta con el pediatra neurólogo. A aquellas pacientes con criterios de mal pronóstico (ventriculomegalia severa precoz, progresiva, malformaciones asociadas, aneuploidías, o anomalías en las pruebas referidas) se les infor-

mó sobre la posibilidad de finalizar la gestación. En el resto de los casos se estableció un seguimiento inicial semanal, para luego evaluar cada 2-3 semanas los procesos que se mantuvieron estables. En algunos casos, se completó el estudio de imagen con resonancia magnética. El seguimiento de las gestaciones se realizó en la consulta de obstetricia de alto riesgo. La vía del parto se decidió por motivos estrictamente obstétricos.

RESULTADOS

La edad gestacional media al diagnóstico fue de 24 semanas (rango: 17-37 semanas). La edad media de la madre en el momento del diagnóstico era de 29 años (rango: 15-41 años). En 2 pacientes la gestación fue conseguida mediante técnicas de reproducción asistida y 3 pacientes presentaban antecedentes de malformaciones en gestaciones anteriores (1 recién nacido con estenosis pulmonar y 2 con aborto legal por síndromes polimalformativos).

En 6 pacientes se asoció una aneuploidía (10%) (4 trisomías 21, 1 triploidía y 1 trisomía 13). En 2 casos hubo una infección materna (citomegalovirus y lúes). Además, 16 pacientes (27%) presentaban otras anomalías asociadas (Figura 1).

Decidieron interrumpir la gestación 23 pacientes (38%). Si se consideran sólo las gestaciones cuyo diagnóstico se consiguió con edad gestacional dentro del marco legal (≤ 22 semanas), se acogieron a la ley vigente el 74%. De las que interrumpieron el embarazo presentaban: 6 aneuploidías, 1 lúes positiva, malformaciones asociadas (Figuras 2 y 3) y el resto desarrollaron una ventriculomegalia progresiva.

En aquellas que continuaron con el embarazo, la ventriculomegalia fue progresiva en 6 casos. De estas últimas, hubo 2 casos de muerte intraútero, el otro tiene actualmente 18 meses sin presentar alteraciones del desarrollo cognitivo (Figura 3), el cuarto fue exitus a los 7 meses de vida por un síndrome de Miller Dieker de diagnóstico postnatal, el quinto fue exitus a los tres meses de vida por un síndrome Marden Walker de diagnóstico postnatal (síndrome polimalformativo congénito más una enfermedad por reflujo gastroesofágico, incluye afectación de la vía aérea superior y enfermedad por reflujo gastroesofágico grave) y el sexto presenta secuelas severas secundarias a la infección por citomegalovirus durante el tercer trimestre (hipoacusia, retraso mental, etc.). En el síndrome de Miller Dieker no se detectó prenatalmente la lisencefalia y el cuadro fue etiquetado de ventriculomegalia leve con polihidramnios.

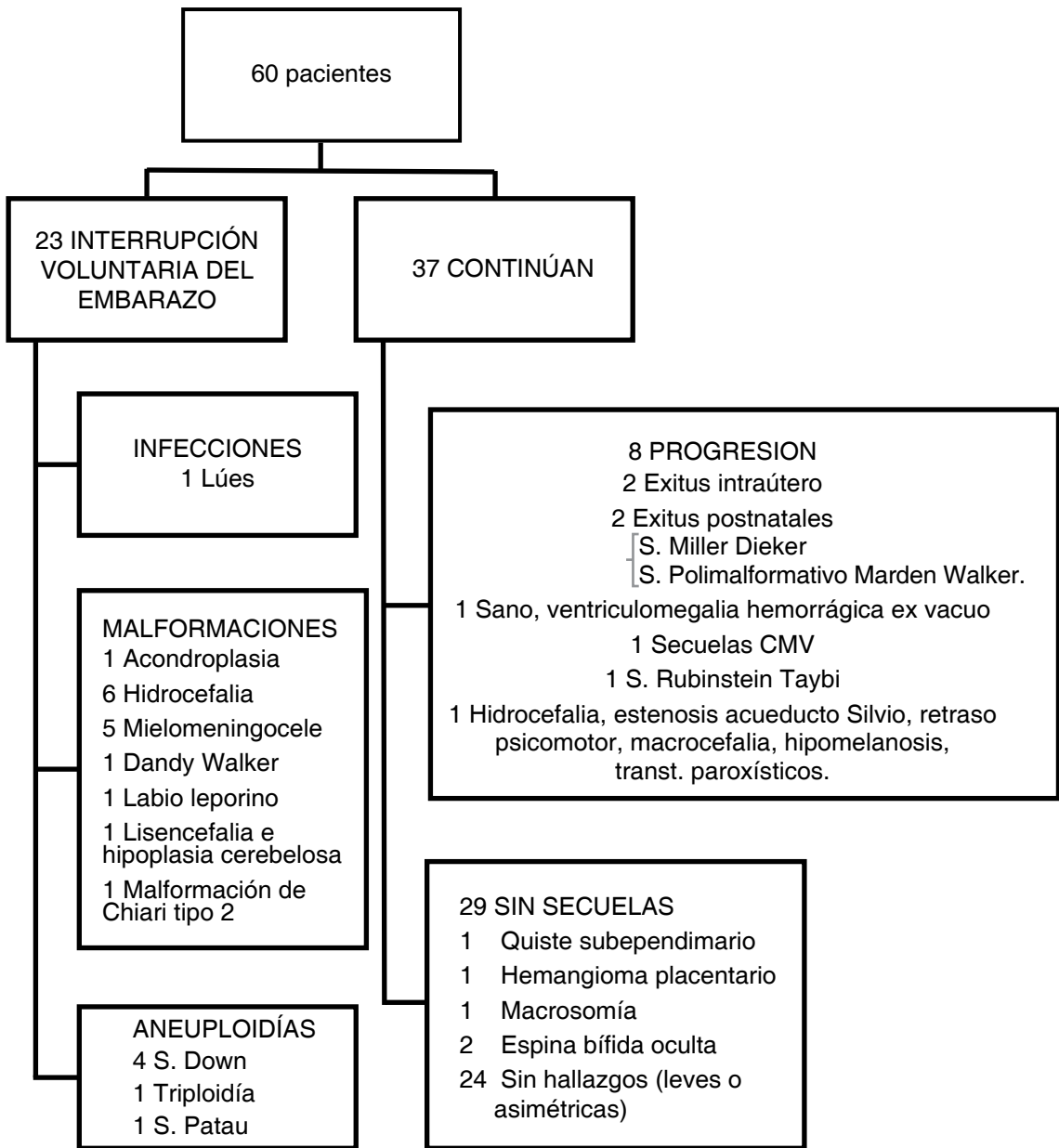


Figura 1. Esquema que representa el seguimiento y destino de la gestación de las pacientes con medida de astas posteriores de ventrículos laterales cerebrales fetales mayor de 10 mm.

De los casos que continuaron con la gestación y que presentaban una ventriculomegalia leve y estable, se diagnosticó posnatalmente 2 casos de espina bífida oculta que fueron tratadas quirúrgicamente y 1 recién nacido con un quiste subependimario

sin complicaciones asociadas.

En todos los casos el momento de la finalización del parto se produjo al término y la vía del parto fue vaginal en el 82% (17 partos normales, 6 fórceps y 11 cesáreas).



Figura 2. Ventriculomegalia grave en una gestación de 20 semanas coexistiendo con un mielomeningocele.



Figura 3. Ventriculomegalia grave en una gestación de 20 semanas en la que postnatalmente la necropsia diagnosticó una lisencefalia.

DISCUSIÓN

Del total de 60 ventriculomegalias, 28 corresponden a recién nacidos sin secuelas (47%). Nuestra casuística, aunque no comparable en número con la de Larskin y cols (14), aporta resultados inferiores respecto al pronóstico favorable, para estos autores el 79% de los casos de ventriculomegalias aisladas corresponden a desarrollos neonatales normales. Probablemente la diferencia esté en la cifra de casos estudiados. Por otra parte, excluyendo los casos con malformaciones asociadas (16 casos), nuestra cifra de resultados favorables es del 70%, poniéndose así de manifiesto que las diferencias en la literatura son debidas parcialmente a los criterios de inclusión y exclusión de los casos.

Para evitar los falsos negativos y positivos, y la variabilidad interobservador en la ecografía de

la semana 20 se deben seguir protocolos estrictos de medición. Es importante medir el ventrículo lateral en la dirección del eje y con los caliper de dentro a dentro para evitar crear un error de hasta el 10%. La cantidad de plexo coroideo hiperecoico en los ventrículos puede ayudar en casos límite. En el atrio, los plexos coroideos normalmente llenan >60%. En una verdadera ventriculomegalia los plexos coroideos disminuyen en tamaño (relativo al atrio) y pueden también "colgar" hacia abajo. Es preciso tener en cuenta que en fetos varones estas estructuras son ligeramente más grandes que en las mujeres, para cada edad gestacional.

En la mayoría de los casos registrados en la literatura la presencia de una ventriculomegalia moderada aislada no tiene repercusión clínica importante (1,5,8-10). Rosseau y cols (9), concluyen que sólo en un 4,5% de los casos la ventriculomegalia es progresiva, cifra que en nuestro caso fue casi el doble (10%). Por tanto, es importante la realización de controles ecográficos para determinar si el proceso es estable o progresivo, si se asocia a nuevos hallazgos, o se resuelve espontáneamente. Por otro lado, la incidencia de malformaciones asociadas presenta cifras de hasta el 84% (9,11,12), que en nuestra serie alcanzó el 45%, excluyendo las aneuploidías. La importancia de esta cifra la ilustran Pober y cols (13), quienes determinan que el principal factor que influye en el pronóstico es la presencia de otras malformaciones asociadas.

En esta serie se observó que la medida de la ventriculomegalia no permite predecir el resultado perinatal. El diagnóstico prenatal de ventriculomegalia obliga al clínico a la búsqueda exhaustiva de otras anomalías. Por esta razón, aunque controvertida, se recomienda el uso complementario de la RMN en aquellos casos donde la ecografía es técnicamente difícil (oligoamnios, obesidad materna, etc.).

De igual forma debe valorarse la realización del estudio citogenético fetal. La cromosomopatía más frecuentemente asociada a esta condición es el síndrome de Down. En nuestro trabajo hemos encontrado un 10% de cariotipos anormales, cifras similares a las encontradas en la literatura (11,15). Terry y cols (16), consideran que la ventriculomegalia aislada es un marcador ecográfico asociado a aneuploidías.

Finalmente, deberemos incluir el estudio microbiológico materno-fetal para descartar infecciones tales como el citomegalovirus, sífilis o toxoplasmosis. En un pequeño número de pacientes, la presencia de una ventriculomegalia puede ser la primera manifestación de un daño cerebral consecuencia de una infección (12).

El recién nacido diagnosticado de una ventriculomegalia requiere de un detallado examen físico. En ocasiones deberá acompañarse de otras pruebas de imagen como la RMN, la ecografía transfontanelar o la TAC. Lee y cols (17), encontraron que en más del 50% de los fetos tenían asociada otras anomalías en el sistema nervioso central (SNC), de éstas sólo el 12% fueron diagnosticadas prenatalmente. Ellos hacen hincapié en la búsqueda de otras malformaciones neurológicas en la vida postnatal. En nuestro trabajo no se diagnosticaron prenatalmente 1 lisencefalia, 2 espinas bífidas ocultas, 1 quiste subependimario y 1 estenosis del acueducto de Silvio. La RMN se solicitó en 11 casos en los que la resolución ecográfica no fue óptima (una sospecha de Dandy Walker que se confirmó, tres asimetrías ventriculares, una imagen sugestiva de mielomeningocele que correspondió a una malformación de Chiari tipo 2, dos informadas como normales, una de las cuales se correspondió con hidrocefalia secundaria a estenosis del acueducto de Silvio [asociando macrocefalia, hipomelanosis, retraso psicomotor...] y cuatro ventriculomegalias moderadas sin otros hallazgos) y el resultado no determinó actuación diferente a la ya pautada.

En un estudio realizado por Váradi y cols (18), encontraron un 4% de recurrencia del total de casos. Recientemente, con el desarrollo de la genética molecular, se ha encontrado una serie de enfermedades con herencia recesiva ligada al cromosoma X, que incluye a la hidrocefalia como una de las manifestaciones. Se cree que la hidrocefalia relacionada al cromosoma X representa casi un 5% de la totalidad de casos (19,20), aunque debido probablemente al tamaño de la muestra no encontramos ninguno.

El resultado postnatal depende fundamentalmente de la edad gestacional al diagnóstico, el diámetro de las astas posterior y su progresión, el sexo, el cariotipo, la serología y la presencia de otras malformaciones asociadas. En esta serie el 47% de las pacientes con un diagnóstico de ventriculomegalia tuvieron un recién nacido sin secuelas neurológicas, cifra ésta que sube al 70% si se excluyen los casos con malformaciones asociadas. Por tanto, se encuentra acuerdo con la opinión de muchos autores (17) que si la ventriculomegalia no es progresiva, ni se asocia a otras malformaciones, la probabilidad de tener un recién nacido sano es superior al 70%. La gran variabilidad entre publicaciones hace preciso que cada centro disponga de sus propios datos en función de sus medios, para ofrecer consejo a los padres que han de decidir el futuro de la gestación.

REFERENCIAS

1. Ouahba J, Luton D, Vuillard E, Garel C, Gressens P, Blanc N, Elmaleh M, Evrard P, Oury JF. Prenatal isolated mild ventriculomegaly: outcome in 167 cases. *BJOG* 2006;113:1072-9.
2. Wyldes M, Watkinson M. Isolated mild fetal ventriculomegaly. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F9-13.
3. Holzgreve W, Feil R, Louwen F, Miny P. Prenatal diagnosis and management of fetal hydrocephaly and lissencephaly. *Childs Nerv Syst* 1993;9:408-12.
4. Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the 'basic examination' and the 'fetal neurosonogram'. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:109-16.
5. Joo JG, Toth Z, Beke A, Papp C, Toth-Pal E, Csaba A, Szigeti Z, Rab A, Papp Z. Etiology, prenatal diagnostics and outcome of ventriculomegaly in 230 cases. *Fetal Diagn Ther* 2008;24:254-63.
6. Wilson RD, Hitchman D, Wittman BK. Clinical follow-up of prenatally diagnosed isolated ventriculomegaly, microcephaly and encephalocele. *Fetal Ther* 1989;4:49-57.
7. Wiswell TE, Tuttle DJ, Northam RS, Simonds GR. Major congenital neurologic malformations. A 17-year survey. *Am J Dis Child* 1990;144:61-7.
8. Valat AS, Dehouck MB, Dufour P, Dubos JP, Djebbara AE, Dewismes L, Robert Y, Puech F. [Fetal cerebral ventriculomegaly. Etiology and outcome, report of 141 cases]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1998;27:782-9.
9. Rosseau GL, McCullough DC, Joseph AL. Current prognosis in fetal ventriculomegaly. *J Neurosurg* 1992;77:551-5.
10. Monteagudo A, Timor-Tritsch IE, Moomjy M. In utero detection of ventriculomegaly during the second and third trimesters by transvaginal sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994;4:193-8.
11. Bromley B, Frigoletto FD, Jr., Benacerraf BR. Mild fetal lateral cerebral ventriculomegaly: clinical course and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:863-7.
12. Graham E, Duhal A, Ural S, Allen M, Blakemore K, Witter F. The degree of antenatal ventriculomegaly is related to pediatric neurological morbidity. *J Matern Fetal Med* 2001;10:258-63.
13. Pober BR, Greene MF, Holmes LB. Complexities of intraventricular abnormalities. *J Pediatr* 1986;108:545-51.
14. Laskin MD, Kingdom J, Toi A, Chitayat D, Ohlsson A. Perinatal and neurodevelopmental outcome with isolated fetal ventriculomegaly: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;18:289-98.
15. Achiron R, Schimmel M, Achiron A, Mashlach S. Fetal mild idiopathic lateral ventriculomegaly: is there a correlation with fetal trisomy? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993;3:89-92.
16. Terry M, Calhoun BC, Walker W, Apodaca C, Martin L, Pierce B, Hume RF, Evans MI. Aneuploidy and isolated mild ventriculomegaly. Attributable risk for isolated fetal marker. *Fetal Diagn Ther* 2000;15:331-4.

17. Lee CS, Hong SH, Wang KC, Kim SK, Park JS, Jun JK, Yoon BH, Lee YH, Shin SM, Lee YK, Cho BK. Fetal ventriculomegaly: prognosis in cases in which prenatal neurosurgical consultation was sought. *J Neurosurg* 2006;105:265-70.
 18. Papp C, Adam Z, Toth-Pal E, Torok O, Varadi V, Papp Z. Risk of recurrence of craniospinal anomalies. *J Matern Fetal Med* 1997;6:53-7.
 19. Schrandt-Stumpel CT, Howeler CJ, Fryns JP. X-linked mental retardation and neurological symptoms: a nosological approach. *Genet Couns* 1995;6:21-32.
 20. Schrandt-Stumpel CT, Vos YJ. [From gene to disease; X-linked hydrocephalus and LiCAM]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:1441-3.
-

Trabajos Originales

Miomas sintomáticos: ¿miomectomía o embolización de las arterias uterinas?

Vanessa García D.¹, Sofía Elisa Cernadas P.¹, Vanesa Buján C.¹, Roberto González B.¹, Paula González G.¹, Elena Cerviño G.¹, Emilio Couceiro N.¹, Carlos Nicolás López R.¹, Sonia Cea P.², Carmen Neches R.²

¹ Servicio de Ginecología y Obstetricia, ² Servicio de Radiología Intervencionista, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Pontevedra, España.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar las complicaciones asociadas a la miomectomía laparotómica y a la embolización de las arterias uterinas en mujeres con miomas sintomáticos. **Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo efectuado en el Complejo Hospitalario Universitario de Vigo desde el año 2008 al 2010. La población en estudio la conformaron aquellas mujeres sometidas a una miomectomía laparotómica o a una embolización de las arterias uterinas. Se recopiló las complicaciones registradas en las historias clínicas de las pacientes tras las técnicas. **Resultados:** La tasa de complicaciones en el grupo de las pacientes sometidas a miomectomía fue de 15,2%; las más frecuentes fueron fiebre, anemia, necesidad de transfusión y hematoma subcutáneo. La tasa de complicaciones en el grupo de embolización fue de 4,5% recogiendo casos de síndrome postembolización, mioma parido y un caso de histerectomía. **Conclusión:** La adecuada indicación de cada técnica es fundamental para tener una baja tasa de complicaciones. Se debe tener en cuenta la sintomatología, tipo y número de miomas, edad y deseo genésico de cada paciente.

PALABRAS CLAVE: *Embolización de arteria uterina, miomectomía, mioma uterino*

SUMMARY

Objective: This study was undertaken to evaluate the complications after laparotomy myomectomy and uterine artery embolization in women with symptomatic uterine leiomyoma. **Methods:** This was a descriptive and retrospective study of patients who were treated with embolization and myomectomy for leiomyomas from 2008-2010. Complications were measured. **Results:** The rate of complications collected in the myomectomy group was 15.2%; there were cases of fever, anemia, need for transfusion and subcutaneous hematoma. The rate of complications collected in the embolization group was 4.5%; there were cases of embolization syndrome, transcervical fibroid expulsion and a case of hysterectomy. **Conclusion:** The suitable indication of every tecnic is fundamental to have a low rate of complications. It is necessary to bear in mind the symptomatology, type and number of myomas and age and reproductive desire of each patient.

KEY WORDS: *Uterine artery embolization, myomectomy, uterine leiomyoma*

INTRODUCCIÓN

El mioma uterino es el tumor benigno ginecológico más frecuente, presente hasta en el 40% de las mujeres. En el 30% de los casos los miomas se asocian a alteraciones menstruales, disconfort pélvico, dolor e infertilidad (1). Su prevalencia en la gestación es del 10% y son causa del 2-3% de los casos de infertilidad. El manejo activo de los miomas maximiza la tasa de reproducción de forma significativa (2). La localización y el tamaño son aspectos condicionantes. Las opciones terapéuticas incluyen tratamientos médicos, miomectomía, la embolización de las arterias uterinas (EAU) y la histerectomía.

La EAU está indicada en mujeres con miomas sintomáticos y sin deseo gestacional, siendo su uso controvertido en pacientes con deseo reproductivo. Las contraindicaciones de la EAU son: el embarazo, la infección génito-urinaria activa, la sospecha de enfermedad neoplásica, los miomas calcificados o necrosados, y los derivados de la técnica, coagulopatías, insuficiencia renal y alergia al contraste yodado. Como complicaciones se han descrito el riesgo de infección, sepsis, histerectomía y fallo ovárico precoz (1).

La miomectomía se considera el tratamiento estándar en pacientes con deseo genésico, aunque se asocia a recurrencias, sangrado, adherencias y rotura uterina en gestaciones futuras (3).

El objetivo de este estudio es evaluar las complicaciones asociadas a ambas técnicas en mujeres con miomas sintomáticos.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio descriptivo retrospectivo, efectuado en el Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, durante el periodo 2008-2010. La población en estudio fueron pacientes sometidas a miomectomía laparotómica ó a la embolización de las arterias uterinas. Las variables analizadas fueron: edad, paridad, indicación de intervención, y número, tipo y tamaño de los miomas, también las complicaciones posteriores a la intervención, tiempo de hospitalización y respuesta al tratamiento. Los datos se procesaron mediante el programa estadístico SPSS versión 18. El valor $p < 0,05$ indicó diferencia estadísticamente significativa.

RESULTADOS

El número total de pacientes incluidas en el estudio fue de 155 casos: 67 miomectomías y 88

EAU. La edad media de las pacientes fue de 35 años (rango: 23-46 años) en el grupo de la miomectomía y de 45 años (rango: 25-56 años) en el grupo de la embolización. En relación a las gestaciones previas, en el primer grupo el porcentaje mayor correspondió a pacientes nuligestas (68%) y en el segundo grupo a multigestas (70 %). El 65,2% de las pacientes en las que se realizó miomectomía tenían un mioma único, el 71,9% de las pacientes con EAU presentaban miomas múltiples. En ambos grupos el tipo de mioma más frecuente fue el intramural representado un 56,1% en el grupo de la miomectomía y 37,9% en el de la EAU. En el tamaño medio de los miomas no hubo diferencias significativas entre ambos grupos, siendo 8,46 cm en el grupo miomectomía y 7,3 cm en el grupo EAU. En una de cada cinco miomectomías (19,7%) se produjo la entrada en la cavidad uterina .

La estancia media hospitalaria en el grupo de las pacientes sometidas a miomectomía fue casi el triple que en el grupo de la EAU (Tabla I). La estancia media hospitalaria fue de 6,3 días en el grupo de miomectomía y 2,8 en el de la EAU.

La principal indicación en el grupo miomectomía fue la sintomatología compresiva (40%) y en segundo lugar (28%) el sangrado uterino anormal. En el grupo de pacientes sometidas a embolización, en el 59% de los casos la indicación de la técnica fue por sangrado anormal seguida por la sintomatología compresiva (28%). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre estas variables.

La tasa global de complicaciones en el grupo de la miomectomía fue del 15,2%; las más frecuentes fueron fiebre, anemia, necesidad de transfusión y el hematoma subcutáneo. En el grupo de la embolización fue del 4,5% registrándose un caso de síndrome postembolización, otro de mioma parido y destacando un caso de histerectomía.

La evolución fue favorable en el 84% de las pacientes miomectomizadas y en el 92,3% de los casos de embolización. El dolor abdominal persistió en el 3,2% y 1% de las pacientes respectivamente. En lo referente al sangrado uterino anormal, se mantuvo en el 3,2% y 2,6% de las pacientes. En el grupo de la EAU, la reembolización fue necesaria en el 1,3% de las pacientes y la histerectomía posterior en el 3,8% (n=3) debido a la persistencia de la sintomatología (dos de los casos por no cese de la metrorragia y en un caso por endometritis complicada con cuadro séptico) (Tabla II).

Han sido registrados cinco casos de gestaciones tras la miomectomía (sólo tres llegaron a término y dos abortos). No hay ninguna gestación en el grupo de las EAU (Tabla II).

Tabla I
CARACTERÍSTICAS PREVIAS A LA INTERVENCIÓN EN CADA UNO DE LOS GRUPOS Y TIEMPO DE HOSPITALIZACIÓN

	Grupo Miomectomía	Grupo Embolización
Edad media	35 años (23-46)	45 años (25-56).
Gestación previa	68% nuligesta 32% multigesta	30% nuligesta 70% multigesta
Número de miomas	Único: 65,2%. Múltiples: 33,3%.	Únicos : 28,1% Múltiples: 71,9%.
Tipo de miomas	56,1% intramural 1,5% submucoso 31,8% subseroso 10,6 % I+SS	37,9% intramural 2,3% submucoso 11,5% subseroso 20,7 % I+SS
Tamaño medio del mioma	8,46 cm	7,3 cm
Entrada a cavidad uterina	19,7%	-
Días de hospitalización	6,36 (3-17)	2,8 (1-10)

I: mioma intramural. SS: mioma subseroso.

Tabla II
EVOLUCIÓN, COMPLICACIONES TRAS LA INTERVENCIÓN, NECESIDAD DE REINTERVENCIÓN Y TASA DE GESTACIÓN POSTERIOR EN CADA GRUPO

	Miomectomía	Embolización
Evolución favorable	84,1%	92,3%
Dolor abdominal	3,2%	1%
Sangrado anormal	3,2 %	2,6 %
Reembolización	0	1,3 %
Histerectomía posterior	0	3,8% (3)
Gestación posterior	5 (2 abortos)	0

DISCUSIÓN

La miomectomía y la EAU son dos procedimientos terapéuticos diferentes y de difícil comparación. Es un estudio susceptible de sesgo debido a las diferencias de selección y seguimiento. También hay que tener en cuenta que no son grupos homogéneos en cuanto a la edad media y deseo genésico.

La principal indicación de la miomectomía fue la sintomatología compresiva y de la EAU el sangrado anormal. Estos datos son similares a lo observado en otros estudios publicados (1).

La tasa de éxito a corto plazo en nuestro estudio, medida por la mejoría de los síntomas, fue

del 84,1% para la miomectomía y del 92,3% para la EAU, similar a lo publicado en una revisión Cochrane, en donde se recogía una tasa de miomectomía efectiva del 93% y del 87,5% en la embolización (1). Así mismo, se han evaluado estos resultados a corto y largo plazo (a los 5-7 años) en el caso de la EAU datándose una mejoría clínica del 90 y 75% respectivamente (4).

Se registró una mayor tasa de complicaciones en el grupo de la miomectomía (15,2%) respecto a la EAU (4,5%). Aunque en este segundo grupo fue necesaria la reintervención en el 5,1% (reembolización 1,3% e histerectomía 3,8%). Se ha publicado que la tasa general de complicaciones de la EAU

es de un 10,5%, y la tasa de complicaciones graves es de un 1,5% (5). En una de las últimas revisiones realizadas, se recoge que los resultados a medio-largo plazo con ambas técnicas son similares, excepto una mayor frecuencia de reintervención en el grupo de la EAU (6). En nuestro estudio al igual que en otros, existe una diferencia estadísticamente significativa en la duración de la estancia hospitalaria a favor de la EAU (1).

Hubo 5 gestaciones tras la miomectomía (tres de las cuales llegaron a término) y ninguna en el grupo de la EAU. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los grupos a estudio no son comparables en cuanto a la edad media, la paridad y el deseo genésico. La embolización de las arterias uterinas está asociada a mayores tasas de aborto, alteraciones placentarias, malposiciones fetales, restricciones de crecimiento fetal y prematuridad (3). La mayoría de los trabajos concluyen que la miomectomía es la mejor opción terapéutica en las mujeres con deseo genésico y miomas uterinos sintomáticos (2,7,8). Aún así, en determinadas pacientes, para las que la única solución terapéutica es la histerectomía o una miomectomía de riesgo, podría plantearse la realización de una EAU como opción terapéutica.

Otro aspecto destacable es que en la mayoría de los estudios no hacen referencia a algunas variables importantes tales como el coste-beneficio y resultados comparativos con técnicas quirúrgicas menos invasivas.

A pesar de haberse registrado una mayor tasa de reintervención en las pacientes sometidas a EAU, este procedimiento debe tenerse en cuenta como un arma terapéutica en pacientes con alto riesgo quirúrgico y en aquellas en las que se quiera evitar una cirugía abdominal. Sería interesante realizar estudios que comparen otras opciones terapéuticas como la ablación endometrial, histerectomía total laparoscópica o la histerectomía vaginal.

CONCLUSIÓN

La adecuada indicación de cada técnica es fundamental para tener una baja tasa de complicacio-

nes. Se deberá tener en cuenta la sintomatología, el tipo y número de miomas, la edad y el deseo genésico de cada paciente. La EAU debe considerarse como un arma terapéutica en pacientes de alto riesgo quirúrgico. La embolización realizada previamente a la miomectomía (preoperatoriamente o como combinación de ambas técnicas) puede ser una propuesta a considerar en casos seleccionados. Son necesarios más estudios que evalúen los efectos a largo plazo y el impacto en la fertilidad.

REFERENCIAS

1. Gupta JK, Sinha AS, Lumsden MA, Hickey M. Embolización de la arteria uterina para los fibromas uterinos sintomáticos (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008. Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd).
2. Mara M, Maskova J, Fucikova Z, Kuzel D, Belsan T, Sosna O. Midterm Clinical and First reproductive results of a randomized controlled trial comparing uterine fibroid embolization and myomectomy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008;31:73-85.
3. Goldberg J, Pereira L, Berghella V, Diamond J, Daray E, Seiner P, Seracchioli R. Pregnancy outcomes after treatment for fibromyomata: uterine artery versus laparoscopy myomectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:18-21.
4. Kahn V, Fohlen A, Pelage JP. Role of embolization in the management of uterine fibroids. *Gynecol Obstet Biol Reprod* 2011;40:918-27.
5. Coleman P, Ayiku L. Systematic review of the efficacy and safety of uterine artery embolization in the treatment of fibroids. Sheffield: Review Body for Interventional Procedures; 2004. Commissioned by the National Institute for Clinical Excellence.
6. van der Kooij SM, Bipat S, Hehenkamp WJ, Ankum WM, Reekers JA. Uterine artery embolization versus surgery in the treatment of symptomatic fibroids: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205:1-18.
7. Tulandi T, Salamah K. Fertility and uterine artery embolization. *Obstet Gynecol* 2010;115:857-60.
8. Sabrià E, Ponce J, Giné L, Plá MJ, Dib Al Tamr Al Barazi. Miomas, fertilidad y gestación. *Ginecología Obstetricia Clínica* 2009;10:21-6.

Trabajos Originales

Análisis de la tasa de detección mediante ecografía de fetos con crecimiento intrauterino restringido y pequeño para la edad gestacional

Mariam Abulhaj Martínez, Sara Martínez Chica, Isabel Rodríguez García, Rosario María Redondo Aguilar, María Jesús Teva García.

Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España.

RESUMEN

Objetivo: Analizar la tasa de detección de fetos pequeños para la edad gestacional (PEG) y crecimiento intrauterino restringido (CIR) mediante exploración ecográfica. **Método:** Estudio retrospectivo de casos y controles. Recién nacidos (RN) de gestaciones únicas a término (entre la semana 37-42) en el Hospital Universitario San Cecilio entre 2009 y 2010. **Grupo casos:** 98 RN a término con peso al nacer < 2500 g, con peso fetal estimado (PFE) por ecografía en el III trimestre. **Grupo control:** 100 RN durante el mismo período con peso al nacer entre 3000-4000 g, con PFE por ecografía en el III trimestre obtenido de forma aleatoria. **Resultados:** La tasa de detección de CIR tipo I fue de un 11,1% con una incidencia del 0,1% y la tasa de detección de pequeños para edad gestacional fue de un 56,5% con una incidencia del 2% respecto al total de RN. **Conclusión:** En nuestra experiencia la EPF mediante ecografía en fetos con peso bajo el p10 tiene un error de 6% respecto al peso neonatal, esto permite una adecuada identificación de fetos con PEG y CIR.

PALABRAS CLAVE: *Crecimiento intrauterino restringido, pequeño para la edad gestacional*

SUMMARY

Objective: To analyze the detection rate of small for gestational age (SGA) fetuses and intrauterine growth restriction (IUGR) fetuses by ultrasound exploration. **Methods:** Cases and controls retrospective study. **Material:** Newborn (NB) of singleton pregnancies at term (between 37 and 42 weeks) at the Hospital Universitario San Cecilio between 2009 and 2010 both inclusive. **Cases group:** 98 at term NB with a birth weight < 2500 g; and an estimated fetal weight (EFW) by ultrasound in the 3rd trimester. **Controls Group:** 100 NB during the same period of time with birth weight between 3000-4000g, with EFW by ultrasound in the 3rd trimester randomly extracted. **Results:** The detection rate of small for gestational age infants born was 56.5% with 2% of incidence and the detection rate of intrauterine growth restriction type I was 11.1% with 0.1% of incidence within the total number of newborns in the period from 2009 to 2010. **Conclusion:** In our experience, EPF ultrasound in fetuses with weight below the 10th percentile has an error of 6% compared to birth weight, this allows proper identification of fetuses with SGA and IUGR.

KEY WORDS: *Fetal growth restriction, small for gestational age*

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones del crecimiento intrauterino son una situación frecuente en obstetricia. Se considera un feto pequeño para edad gestacional (PEG) el que tiene un peso estimado inferior al p10. Se define el crecimiento intrauterino restringido (CIR) como: a) la presencia de un peso fetal estimado (PFE) inferior al p3 o b) un peso estimado entre p3 y p10 con alteración del flujo cerebro-placentario o de las arterias uterinas. Se produce una limitación del potencial de crecimiento intrínseco del feto debido a factores uteroplacentarios. La dificultad radica en que no podemos conocer cuál es el potencial de crecimiento intrínseco de cada feto, por ello nos tenemos que basar en tablas de peso adecuadas a nuestra población y los percentiles de normalidad. Por lo tanto, el estudio Doppler es esencial para diferenciar entre los fetos que presentan un CIR de los PEG. Sin embargo, también es importante discriminar aquéllos que presentan alguna patología asociada (PEG anormales) (1). Debemos tener en cuenta que el 70% de los fetos con peso estimado por debajo del percentil 10 son simplemente pequeños por factores constitucionales tales como: sexo femenino, raza étnica, índice ponderal materno, paridad. Estos fetos no tienen aumentada la morbilidad (2).

En definitiva, los fetos con peso estimado < p10 se clasifican en: a) PEG anormal: si PFE < p10 y anomalía estructural, genética o infecciosa. b) PEG normal: si PFE < p10 y lo demás normal. c) CIR:

Tipo I: PFE < p3 + índice cerebro-placentario (ICP) normal. Índice de pulsatilidad (IP) arterias uterinas (AUt) normal.

Tipo II: PFE < p10 + ICP < p5 ó IP AUt alterado.

Tipo III: PFE < p10 + flujo diastólico ausente en AUt.

Tipo IV: PFE < p10 + ICP < p5 + arteria cerebral media (ACM) < p5.

Tipo V: PFE < p10 + 1 ó más criterios de gravedad: perfil biofísico alterado, registro frecuencia cardíaca fetal alterado (sin variabilidad o con desaceleraciones), flujo diastólico reverso en AUt, IP ductus venoso > p95 y/o pulsaciones en la vena umbilical. Los factores de riesgo son múltiples y no siempre bien definidos; entre ellos los trastornos hipertensivos del embarazo están presentes en 1/3 de las alteraciones del crecimiento fetal (3). En este sentido el flujo Doppler de las arterias uterinas en el I y II trimestre tiene un papel muy importante en la predicción de preeclampsia (4).

La detección de los fetos con déficit del crecimiento es de gran importancia ya que el riesgo de resultados perinatales adversos es hasta cuatro veces mayor en aquellos no identificados antena-

talmente. La ecografía es el gold standard para la estimación biométrica fetal (1,5). Esto requiere tres pasos fundamentales: correcta datación de la edad gestacional, estimación antenatal del crecimiento y valoración del crecimiento fetal con estándares adecuados.

Se suelen utilizar las biometrías fetales medidas por ecografía pero esta estrategia ha mostrado un alto número de falsos positivos. Sin embargo, las fórmulas de cálculo de peso fetal a partir de los datos biométricos tienen una alta validez, especialmente las que incorporan medidas cefálicas, abdominales y de las extremidades (6). Aunque no debemos olvidar que para todas las fórmulas consideradas, el error entre el peso real y el estimado no es inferior al 7,5-10% (7).

El objetivo del estudio es analizar la tasa de detección de fetos PEG y con CIR mediante exploración ecográfica en la Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología (UGC) del Hospital Universitario San Cecilio durante los años 2009 y 2010.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Estudio retrospectivo de casos y controles.

Material: Recién nacidos (RN) de gestaciones únicas a término (entre la semana 37 y 42) en el Hospital Universitario San Cecilio (HUSC) entre 2009 y 2010 ambos inclusive.

Grupo casos: 98 RN a término con peso al nacer < 2500 g; con PFE por ecografía en el III trimestre. Consideramos pérdidas un total de 39 RN con peso < 2500 g en los que no queda constancia de PFE.

Grupo controles: 100 RN durante el mismo período de tiempo con peso al nacer entre 3000-4000 g, con PFE por ecografía en el III trimestre. Este grupo se extrae del total de los recién nacidos entre 3000 y 4000 g entre el año 2009-2010 de forma aleatoria.

Los pesos fetales son estimados mediante exploración ecográfica a partir de las medidas del diámetro biparietal, circunferencia abdominal y longitud del fémur. Se emplean para el cálculo del PFE las tablas de Hadlock predeterminadas en los ecógrafos de nuestra unidad. Los datos fueron obtenidos mediante la revisión de las historias clínicas recogidas en la base electrónica intrahospitalaria. Se excluyeron gestaciones gemelares a término con recién nacidos con peso < 2.500 g, así mismo, no se han incluido gestaciones < 37 semanas, ni gestaciones > 42 semanas. Hemos excluido del estudio (total de la muestra) un total de 39 pérdidas por inexistencia de PFE en nuestra base de datos.

Método: El análisis descriptivo de los datos abarca tanto en el grupo caso como en el control las siguientes variables: edad materna, fórmula obstétrica, antecedentes personales maternos, terminación de la gestación. Se realiza test de comparación de 2 medias para muestras independientes (Test de Student), con el objetivo de comparar el peso del recién nacido con el peso fetal estimado en ecografía del III trimestre. Se analizan los datos mediante el paquete estadístico SPSS 15.0. Todos los datos analizados y descritos se han obtenido de la base de datos del Hospital Universitario San Cecilio de Granada, el cual atiende al área Sur de Granada y es centro de referencia para otros hospitales de menor nivel asistencial.

RESULTADOS

Durante los años 2009 y 2010 hubo un total de 5576 partos en nuestro hospital. La incidencia de recién nacidos PEG fue de un 2% respecto al total de recién nacidos en el período de 2009 a 2010. La incidencia de recién nacidos con CIR tipo I fue de un 0,1% respecto al total de RN durante el período de estudio.

En el grupo de recién nacidos con peso inferior a 2500 g, encontramos que tan sólo el 1% de los casos fueron embarazos cronológicamente prolongados (41-42 semanas) mientras que en el grupo control fueron 24,7%. La terminación del parto en el grupo de recién nacidos de peso <2500 g fue de forma espontánea en el 63,3% de los casos, acabando en cesárea el 29,6%, y partos instrumentales el 7,1% de los casos. Por el contrario en el grupo control encontramos un total de un 76,3% de partos espontáneos, 17,5% de cesáreas y un 6,2% de partos instrumentales.

La media de edad materna fue de 31,78 años (DS \pm 5,54 años) y la mayoría de las gestantes eran nulíparas en el grupo de casos (59,2%). En el grupo control la muestra se considera homogénea en cuanto a edad materna y fórmula obstétrica.

Entre los antecedentes personales maternos en el grupo de recién nacidos con peso < p10 para la edad gestacional, los más destacados fueron: estados hipertensivos del embarazo (16,3%) (hipertensión inducida por el embarazo, hipertensión crónica y preeclampsia), oligoamnios diagnosticado prenatalmente (10%), diabetes gestacional (3,1%), alteraciones tiroideas (3,1%), obesidad (2,9%) y arteria umbilical única diagnosticada prenatalmente (2%).

En el grupo control evidenciamos un 7,2% de estados hipertensivos, además, no se evidenció ningún caso de arteria umbilical única ni oligoamnios, alteraciones tiroideas en un 2,1%; 1% de dia-

betes gestacional, sin encontrar ningún caso de diabetes pregestacional.

La tasa de detección de CIR tipo I (peso inferior al percentil 3, sin signos de redistribución hemodinámica) fue de un 11,1%, la tasa de detección de pequeños para la edad gestacional (PEG; peso entre los percentiles 3 al 10 poblacional sin alteraciones hemodinámicas; con Doppler de arteria umbilical y arteria cerebral media normales) fue de 56,5%.

La media de pesos fetales estimados en el grupo control fue de 3204,8 g (DS \pm 299,9 g), mientras que en el grupo de los casos, la media fue de 2441 g (DS \pm 370,4 g).

Al realizar el test de comparación de 2 medias para muestras independientes (Test de Student), se calcula el error entre el peso fetal estimado y el peso al nacer. En el grupo de controles la media diferencial se estima en 206,5 g, mientras que en los recién nacidos del grupo de casos la diferencia encontrada es de 143,6 g. Al comparar el error en la estimación ecográfica en ambos grupos, la diferencia es significativa ($p < 0,001$ con IC95%: 250,9-449,4 g).

DISCUSIÓN

Durante los años 2009 y 2010 hubo un total de 5576 partos en el HUSC siendo la incidencia de RN con peso < p10 para su edad gestacional de 2,1%. Las revisiones sistemáticas recogidas en la literatura hablan de una incidencia que oscila entre el 4 y el 15% (8). La mayor morbi-mortalidad que presentan estos RN supone un importante impacto en los servicios destinados a su atención, y esto hace fundamental su detección antenatal.

Un primer paso para mejorar el diagnóstico antenatal es detectar la presencia de factores de riesgo de retraso del crecimiento fetal. Entre nuestra población hasta un 16,3% de las gestaciones con RN con peso < p10 presentaron trastornos hipertensivos. Estos representan el principal factor de riesgo para el desarrollo de CIR ya que están presentes en 1/3 de las alteraciones del crecimiento fetal (3). Nuestra Unidad de Gestión Clínica (UGC) ha implantado durante el último año un programa de cribado de preeclampsia que se realiza en la consulta de I trimestre mediante el análisis del flujo Doppler de ambas arterias uterinas y la toma de tensión arterial en ambos brazos. Se realiza a todas aquellas gestantes que presentan riesgo elevado de preeclampsia. Si el resultado del cribado es de alto riesgo se inicia tratamiento profiláctico con AAS 100 mg/día que se mantiene hasta la semana 36 de gestación, y control Doppler de las arterias uterinas en las semanas

16, 20 y 24. Este protocolo ha permitido mejorar la detección precoz de trastornos hipertensivos en las embarazadas de riesgo, mejorar la detección de fetos pequeños asociados a dichos trastornos así como su seguimiento, y finalmente mejorar los resultados perinatales.

La correcta datación de la gestación es un paso previo fundamental para mejorar el diagnóstico ecográfico de las alteraciones en el crecimiento fetal. En este sentido, nuestra UGC ha implantado una consulta para cribado de cromosomopatías de I trimestre que es de ámbito universal en nuestra población. Siguiendo las últimas recomendaciones, se realiza la datación de la gestación en función de la longitud céfalo-nalgas (LCN) en esa visita de I trimestre.

Estas nuevas medidas, tanto el cribado de preeclampsia en I trimestre como la datación mediante LCN en el I trimestre, han sido de reciente implantación en nuestra UGC. Por tanto, aún es pronto para valorar el impacto real de las mismas a largo plazo, aunque los resultados iniciales son muy positivos.

Menos del 1% de los fetos con peso < p10 nacieron más allá de la semana 41. Probablemente este porcentaje recoja aquéllos que fueron catalogados ecográficamente como falsos negativos con PFE normal para edad gestacional y se les dejó evolucionar hasta el embarazo cronológicamente prolongado. El resto nacieron antes de la semana 40, tal y como indican los protocolos de manejo de fetos con CIR o PEG, consiguiendo una tasa de partos espontáneos del 63,3%.

Diferentes estudios han intentado determinar cuál es el mejor método para realizar la estimación del peso fetal mediante ecografía. La mayoría coinciden en que el empleo de las tablas desarrolladas por Hadlock es el que permite una mejor aproximación al peso real. Nuestros ecógrafos tienen predefinidas las tablas Hadlock para el cálculo del peso fetal a partir de la medida del diámetro biparietal, circunferencia abdominal y longitud del fémur. Por supuesto, es fundamental realizar estas medidas siguiendo los estándares de calidad establecidos (8). Un campo de mejora en este sentido puede ser entrenar las habilidades de los facultativos responsables de la ecografía del III trimestre de la gestación, así como que la EPF sea realizada por dos facultativos distintos antes de tomar una decisión en cuanto al manejo o el momento de finalización.

Las publicaciones y revisiones a este respecto muestran que para todas las fórmulas de cálculo del peso fetal consideradas, el error entre el peso real y el estimado no es inferior a 7,5-10% (7,9). Nuestros resultados muestran una tasa de error en la detección de fetos con peso < p10 del 6% (143,6

g), mejorando las tasas que reflejan otros estudios a nivel mundial (10). En nuestro estudio encontramos una tasa de detección de fetos PEG del 56,5% y de CIR del 11,1%, ambas cifras también superiores a las recogidas en distintos estudios internacionales (7,10).

CONCLUSIÓN

Nuestra experiencia muestra que la EPF mediante ecografía en fetos con peso bajo el p10 tiene un error de 6% respecto al peso neonatal, esto permite una adecuada identificación de fetos con PEG y CIR.

REFERENCIAS

1. Gratacós E, Gómez R, Romero R, Cabero L. Alteraciones del crecimiento fetal. En: Medicina Fetal. Editorial Médica Panamericana, SA, 2007; Capítulo 71:639-48.
2. Crecimiento Intrauterino Restringido. Protocolo SEGO 2007. En: <http://www.prosego.com/index.php?option=content&task=view&id=539&Itemid=141>
3. Audibert F, Benchimol Y, Benattar C, Champagne C, Frydman R. Prediction of preeclampsia or intrauterine growth restriction by second trimester serum screening and uterine Doppler velocimetry. *Fetal Diagn Ther* 2005;20:48-53.
4. Carbillon L, Lynch AM, Cioffi-Ragan D, Hobbins JC, Schultz LK, Malone FD, D'Alton ME. First trimester uterine artery Doppler abnormalities predict subsequent intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1208-12.
5. Peleg D, Kennedy M, Hunter S. Intrauterine growth restriction: identification and management. *Am Fam Phy* 2000;58:453-60.
6. Gardosi J. Fetal growth: towards an international standard. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26:112-4.
7. Mandruzzato G, Maso G. Crecimiento fetal. *Crecimiento.indd*. 2009;7:118-20. Hallado en: <http://www.iguana2007.com/amolca-jul-cliente/pdf/pagina-118-3120.pdf>
8. Fiestas C, Valera D, Palacios J, Gonzáles L, Bardales B, Cisneros J. Comparación de dos fórmulas para calcular el peso fetal ecográfico vs peso al nacer. *Ginecol. obstet.* 2003;49: 214-18. Hallado en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/ginecologia/vol49_n4/a03.htm
9. Robert Resnik, MD. Fetal growth restriction: Evaluation and management. Up to date. Hallado en: http://www.uptodate.com/contents/fetal-growth-restriction-evaluation-and-management?source=search_result&search=Intrauterine+growth+restriction&selectedTitle=1-150
10. Sanín Blair JE, Gómez Díaz J, Ramírez J, Mejía CA, Medina A, Vélez J. Diagnóstico y seguimiento del feto con restricción del crecimiento intrauterino y del feto pequeño para edad gestacional. *Consenso Colombiano. Rev Colomb Obstet Ginecol* 2009;60:247-61.

Trabajos Originales

Mortalidad perinatal en el parto prematuro entre 22 y 34 semanas en un hospital público de Santiago, Chile

Alfredo Ovalle S.¹, Elena Kakarieka W.², Marcela Díaz C.¹, Trinidad García Huidobro M.¹, María Jesús Acuña M.¹, Carla Morong C.², Selim Abara C.^a, Ariel Fuentes G.¹

¹Servicio y Departamento de Obstetricia, Ginecología y Neonatología; ²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital San Borja Arriarán. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

^a Alumno, Escuela de Medicina, Universidad de Chile.

RESUMEN

Objetivo: Conocer la mortalidad perinatal del parto prematuro y los factores de riesgo asociados, usando los datos perinatales clínicos, los resultados de laboratorio y los hallazgos patológicos del feto, neonato y placenta. **Métodos:** Estudio retrospectivo, cohorte de 407 nacimientos prematuros, únicos, entre 22.0 y 34.0 semanas de gestación. Se estudiaron las muertes fetales y neonatales hasta los 7 días de vida. Fallecieron 122 niños (64 muertes fetales y 58 neonatales), 78 tuvieron autopsia. **Resultados:** La mortalidad perinatal fue de 30% (122/407). El 71% (87/122) de las muertes ocurrieron antes de las 30 semanas y el 81% (99/122) en nacidos con peso menor de 1500 gramos. Las principales causas de muerte perinatal según el factor asociado con el parto prematuro fueron: infección bacteriana ascendente (IBA) 41% (50/122), anomalía congénita 20% (24/122) e hipertensión arterial 12% (15/122). Los factores de riesgo de muerte perinatal, identificados mediante análisis de regresión logística, fueron: edad gestacional al parto ($p < 0,001$), anomalía congénita ($p < 0,001$), IBA ($p = 0,02$) e hipertensión arterial ($p = 0,03$). Las principales causas de muerte perinatal fueron: hipoxia (aguda o crónica) 28%, infección congénita 23% (preferentemente neumonía 18%), desprendimiento prematuro de placenta con hipoxia y shock hipovolémico 18%, anomalía congénita 18% y síndrome hipertensivo con hipoxia aguda o crónica 7%. **Conclusiones:** Entre las 22 y 34 semanas de gestación, el parto prematuro por IBA fue la causa más frecuente de muerte perinatal, la edad gestacional al parto fue el principal factor de riesgo de mortalidad y la hipoxia fue la causa más frecuente de muerte.

PALABRAS CLAVE: *Mortalidad perinatal, nacimiento prematuro, infección congénita*

SUMMARY

Aim: To determine perinatal mortality of premature birth and the risk factors associated using perinatal clinical data, laboratory results and histopathological fetal, neonatal and placental findings. **Methods:** Retrospective cohort study of 407 preterm single births at 22.0-34.0 weeks gestation. Fetal and neonatal deaths until 7 days of life were studied. One hundred and twenty two children died (64 fetal deaths and 58 neonatal deaths), 78 had autopsy. **Results:** Perinatal mortality was 30% (122/407). Of total deaths, 71% (87/122) occurred before 30 weeks gestation and 81% (99/122) occurred in very low birth weight infants (<1500 g). The main causes of perinatal mortality according to associated factors for premature birth were: ascending bacterial infection (ABI) 41% (50/122), congenital anomalies 20% (24/122) and hypertension 12% (15/122).

Risk factors for perinatal mortality, identified by logistic regression analysis were: births at gestational age $p < 0.001$, congenital anomalies $p < 0.001$, ABI $p = 0.02$ and hypertension $p = 0.03$. The major causes of perinatal death were: hypoxia produced by diverse conditions (acute or chronic) 28%, congenital infections 23% (mostly congenital pneumonia 18%), abruptio placentae with hypoxia and hypovolemic shock 18%, congenital anomalies 18% and hypertensive syndrome with acute or chronic hypoxia 7%. **Conclusions:** In gestations between 22.0-34.0 weeks, premature birth caused by ABI was the most important cause of perinatal death, gestational age at birth was identified as the major risk factor for mortality and hypoxia the main cause of death.

KEY WORDS: *Perinatal mortality, premature birth, congenital infection*

INTRODUCCIÓN

Se estima que cada año ocurren en el mundo seis millones de muertes perinatales y el parto prematuro es su principal causa (1,2).

Los nacimientos prematuros son responsables del 75 a 80% de la mortalidad perinatal, principalmente antes de las 32 semanas (2-4), de más de la cuarta parte de la morbilidad a largo plazo y de la mayoría de las complicaciones neurológicas y respiratorias que presentan los neonatos (2,5).

En el Hospital Clínico San Borja Arriarán los nacimientos entre 22 y 34 semanas en el 69% provienen de partos espontáneos y en el 31% de partos por indicación médica (6). La infección bacteriana ascendente (IBA) es el factor asociado más frecuente en el parto espontáneo (51%) y la preeclampsia (62%) el más común en el nacimiento indicado (6).

La frecuencia de la IBA es muy alta entre las 20 y 32 semanas de gestación (7,8). Es causa común de parto prematuro, 90% a las 24 semanas y 60% a las 32 semanas (7,8). Representa el 33% de las muertes fetales entre 22 y 30 semanas principalmente por neumonía congénita (9).

La etiología de la muerte fetal y neonatal es posible conocerla luego de analizar los datos perinatales clínicos, los resultados de laboratorio y los hallazgos patológicos del feto, neonato y placenta (9-14).

En la mortalidad neonatal habitualmente participan condiciones que se inician en la vida intrauterina, y el neonatólogo recibe un niño gravemente enfermo con pocas posibilidades de sobrevivir. La comprensión de las condiciones asociadas a la mortalidad perinatal y la prevención del parto prematuro mediante intervenciones producto del conocimiento de los factores de riesgo, parecen ser las medidas más adecuadas para reducir el nacimiento prematuro y la mortalidad asociada (15).

El objetivo de este estudio fue conocer la mortalidad perinatal del parto prematuro entre 22 y 34

semanas de gestación con embarazos únicos y los factores de riesgo asociados, usando los datos perinatales clínicos, los resultados de laboratorio y los hallazgos patológicos del feto, neonato y placenta.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo de la mortalidad perinatal del nacimiento único prematuro entre las 22,0 y 34,0 semanas de gestación, atendido en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital San Borja Arriarán, en el período entre el 1 de enero de 2007 y el 30 de junio de 2009.

Este trabajo analizó la muerte perinatal de serie de partos prematuros entre 22 y 34 semanas publicada recientemente (6). El Comité de Ética de la Institución aprobó la realización de este trabajo.

Mortalidad perinatal y condiciones asociadas. Se estudiaron las muertes fetales y neonatales precoces (hasta los 7 días de vida). La causa asociada a la muerte fetal y neonatal se conoció luego de analizar los datos perinatales clínicos, los resultados de laboratorio y los hallazgos patológicos del feto, neonato y placenta (9-14). El estudio anatomopatológico lo realizaron dos patólogos (EK y CM). Determinar la causa de la muerte fetal o neonatal en la autopsia es con frecuencia complejo; pueden existir dos o más condiciones presentes, en esos casos se eligió la de mayor importancia asociada con la muerte perinatal. Se encontraron las siguientes causas asociadas a la muerte perinatal y su descripción diagnóstica:

a) **Infecciones: Congénita:** Neumonía, compromiso inflamatorio agudo alveolar, intersticial y de vía aérea de origen intrauterino, que se presenta en el feto (congénita) y/o neonato (connatal) dentro de las 24 horas de vida. En la autopsia hay signos morfológicos de hipoxia y shock, asociada con corioamionitis y funisitis histológica agudas placentarias (9,16,17). Sepsis por *L. monocytogenes*, compromiso séptico fetal multisistémico con microabscesos pulmonares, hepáticos, renales, subpericar-

dicos y suprarrenales y placenta con vellositis e intervallositis aguda abscedada (9,18). Sepsis por *C.albicans*, compromiso séptico fetal multisistémico y signos morfológicos de shock (19). Sífilis congénita por *Treponema pallidum*, con compromiso multisistémico fetal, hidrops no inmune, neumonía alba, fibrosis pancreática, intestinal y hepática con signos morfológicos de shock, placentomegalia y vellositis crónica linfo-plasmocitaria (9). *Neonatal*: Enterocolitis necrotizante (ECN) con sepsis, cuadro clínico compatible con resección intestinal, shock séptico y hallazgos específicos en la autopsia: enterocolitis necrotizante hemorrágica por un factor hipóxico-isquémico de la mucosa intestinal y signos morfológicos de shock séptico (20).

b) *Desprendimiento prematuro placenta normoinsera*: Separación total o parcial de la placenta del útero y con manifestaciones fetales de asfixia aguda o crónica y shock que conducen habitualmente a la muerte fetal o inmediatamente después de nacer (9,21,22). La lesión placentaria más frecuentemente encontrada es la hemorragia retroplacentaria.

c) *Anomalía congénita*: Cromosómica, confirmada por cariógrama en líquido amniótico o sangre fetal. Síndrome de Turner (XO), trisomía 18, trisomía 21 (9,23). No cromosómica, habitualmente malformaciones de un órgano o sistema (9,23), de causa multifactorial, producto de factores ambientales, enfermedades maternas, agentes infecciosos, físicos, químicos, uso de medicamentos o de factores mecánicos durante el primer trimestre de la gestación. Se considera que la malformación constituye el diagnóstico de la muerte perinatal.

d) *Hipertensión arterial*: Embarazada con preeclampsia severa o hipertensión arterial crónica. En la autopsia del feto-neonato se encuentran signos morfológicos de hipoxia aguda y de shock, con hallazgos histopatológicos placentarios de infartos vellositarios, arteriopatía decidua, hematoma retroplacentario y maduración acelerada. (9,11,24).

e) *Otras condiciones que producen hipoxia aguda*: Prematurez extrema, enfermedad de membrana hialina, hipoplasia e inmadurez pulmonar, hemorragia intraventricular, infección intraamniótica con funisitis, otras. Prematurez extrema, neonato con los siguientes hallazgos en la autopsia: desarrollo pulmonar en fase canalicular (16-24 semanas) y signos morfológicos de hipoxia fetal aguda intrauterina (9). Enfermedad de membrana hialina, neonato con distrés respiratorio, requerimientos de O₂ aumentado, radiología compatible y hallazgos de membranas hialinas en bronquiolos terminales, alvéolos y atelectasias (25). Hipoplasia e inmadurez pulmonar en gestaciones menores de 24 semanas, habitualmente con rotura prematura de membra-

nas de inicio precoz y desarrollo pulmonar en fase canalicular en la autopsia (26). Hemorragia intraventricular (HIV) severa, neonato con hemorragia intraventricular masiva cuadventricular (grado IV) diagnosticadas por ultrasonografía y corroborado por la autopsia (27). Infección intraamniótica, muerte fetal cuya autopsia demuestra signos morfológicos de hipoxia fetal intrauterina, ausencia de infección de órganos y la placenta tiene corioamnionitis y funisitis aguda, sin signos de deprendimiento (9). Otras causas con hipoxia aguda. Falla cardíaca fetal. Causas no precisadas.

f) *Otras condiciones con hipoxia crónica y RCIU*: Patología placentaria, infección viral transplacentaria (28). Patología placentaria, embarazo sin patología materno-fetal, con muerte fetal y manifestaciones de asfixia crónica, RCIU severo a la autopsia (28) y con lesiones placentarias inespecíficas: arteriopatía fetal trombótica, trombosis intervallositaria y arterial fetal, depósito aumentado de fibrinoide perivellositario, infartos vellositarios, hematoma retroplacentario (12,21-23). Infección viral transplacentaria, infección materna (inmuno globulina M positiva), con muerte fetal, con RCIU (28), hidrops fetal no inmunológico en la autopsia y asociada con hallazgos histopatológicos placentarios inespecíficos: vellositis, intervallositis, perivellositis crónica, corioamnionitis crónica (9,12).

g) *No precisables*: Casos en que los antecedentes clínicos, de laboratorio y anatomopatológicos no fueron suficientes para aclarar la condición asociada a la muerte perinatal (9).

Expresión de resultados. Para conocer las causas de la mortalidad perinatal y los factores de riesgo, se estudiaron en conjunto los datos perinatales clínicos, los resultados de laboratorio y los hallazgos patológicos del feto, neonato y placenta. Luego estos antecedentes se analizaron en relación con los factores asociados con el parto prematuro, con la edad gestacional al parto y con la edad materna. Los resultados se expresaron como el valor de la media \pm el error estándar de la media.

Análisis estadístico de los datos. Se usó test de chi cuadrado en comparaciones biunívocas de proporciones y test t para comparación de medias. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado significativo.

RESULTADOS

Este trabajo analizó las muertes perinatales de serie publicada recientemente, sobre los factores asociados con el parto prematuro en que se incluyeron 407 partos prematuros (6).

En el periodo estudiado hubo 168 muertes perinatales, de ellas 122 (72,6%) ocurrieron entre las

22 y 34 semanas (122/168). La mortalidad fetal fue de 52,5% (64/122) y la neonatal precoz de 47,5% (58/122). La mortalidad perinatal de la serie de prematuros fue de 30% (122/407). Se efectuó autopsia en el 63,9% (78/122) de los casos: fetal 55,1% (43/78) y neonatal precoz 44,9% (25/78). La tasa de mortalidad perinatal fue 13,3/1000 nacidos únicos (fetal 7,0 y neonatal 6,3).

En la Tabla I, se presenta la mortalidad perinatal según edad gestacional y peso al nacer. La mortalidad fue mayor con menor edad gestacional y menor peso al nacer. El 71,3% (87/122) de las muertes ocurrieron antes de las 30 semanas y el 28,7% (35/122) entre las 30 y 34 semanas. El 81,1% (99/122) se presentaron en nacidos que pesaron menos de 1.500 g y el 18,9% (23/122) en aquellos que pesaron entre 1.500 y 2.500 g.

Las tasas de muerte perinatal según factor asociado al parto prematuro se muestran en la Figura 1. Las más importantes fueron: anomalía congénita 82,8% (24/29); nacimientos por infección transplacentaria 45,5% (5/11) y nacimientos por IBA 34% (50/147).

Las principales causas de muerte perinatal según el factor asociado al parto prematuro (Tabla II) fueron: IBA 41,0% (50/122): 15 muertes fetales, 25 neonatales el primer día y 10 en días siguientes; anomalía congénita 19,7% (24/122): 17 fetales y 7 neonatales luego de nacer; hipertensión arterial

12,3% (15/122): 8 fetales, 5 neonatales en el primer día y 2 en días siguientes.

Se analizaron los factores de riesgo asociados a la muerte perinatal (variable dependiente) identificados mediante análisis de regresión logística. Al modelo estadístico se introdujeron las variables, edad materna, edad gestacional al parto y factor asociado al parto prematuro. Los factores de riesgo asociados fueron: edad gestacional al parto ($p < 0,001$), anomalía congénita ($p < 0,001$), IBA ($p = 0,02$) e hipertensión arterial ($p = 0,03$). No hubo asociación estadísticamente significativa con patología placentaria, enfermedades médicas maternas, infección transplacentaria, causa no precisable y edad materna.

En la Tabla III se presentan las causas asociadas a la muerte perinatal. Las causas más frecuentes fueron:

a) *Otras condiciones que producen hipoxia* en el 28,2% (22/78, fetales 8, neonatales 14); hipoxia aguda 17 casos [prematurez extrema (7 casos) especialmente nacidos por IBA, enfermedad de membrana hialina (3 casos), infección intraamniótica con funisitis (2 casos), HIV masiva grado IV (1 caso), hipoplasia pulmonar (1 caso), otras situaciones (3 casos)]; hipoxia crónica con RCIU <percentil 5, cinco casos [nacimientos asociados con patología vascular placentaria (3 casos) e infección viral transplacentaria (2 casos)].

Tabla I

MORTALIDAD PERINATAL EN EL PARTO PREMATURO ENTRE 22-34 SEMANAS SEGÚN EDAD GESTACIONAL Y PESO AL NACER. HOSPITAL SAN BORJA ARRIARÁN 2007-2009

	Mortalidad Fetal (n:64)	Mortalidad Neonatal precoz (n:58)	Mortalidad Perinatal (n:122)
Edad gestacional parto prematuro (semanas)			
Media (EE)	28,2 (1,09)	28,6 (1,0)	28,4 (0,7)
Rango 22-25.6	19/52 (36,5%)	24/52 (46,2%)	43/52 (82,7%)
26-29.6	22/104 (21,2%)	22/104 (21,2%)	44/104 (42,3%)
30-34.0	23/251 (9,1%)	12/251 (4,8%)	35/251 (13,9%)
Peso RN (gramos)			
Media (EE)	1058,2 (68,7)	1032,6 (60,4)	1046,0 (45,9)
Rango	430-2460	498-2460	430-2460
< de 750	25/50 (50,0%)	18/50 (36,0%)	43/50 (86,0%)
750-999	14/48 (29,2%)	17/48 (35,4%)	31/48 (64,6%)
1000-1499	12/110 (10,9%)	13/110 (11,8%)	25/110 (22,7%)
1500-1999	7/130 (5,4%)	7/130 (5,4%)	14/130 (10,8%)
> de 2000	6/69 (8,7%)	3/69 (4,3%)	9/69 (13,0%)

EE: Error estándar

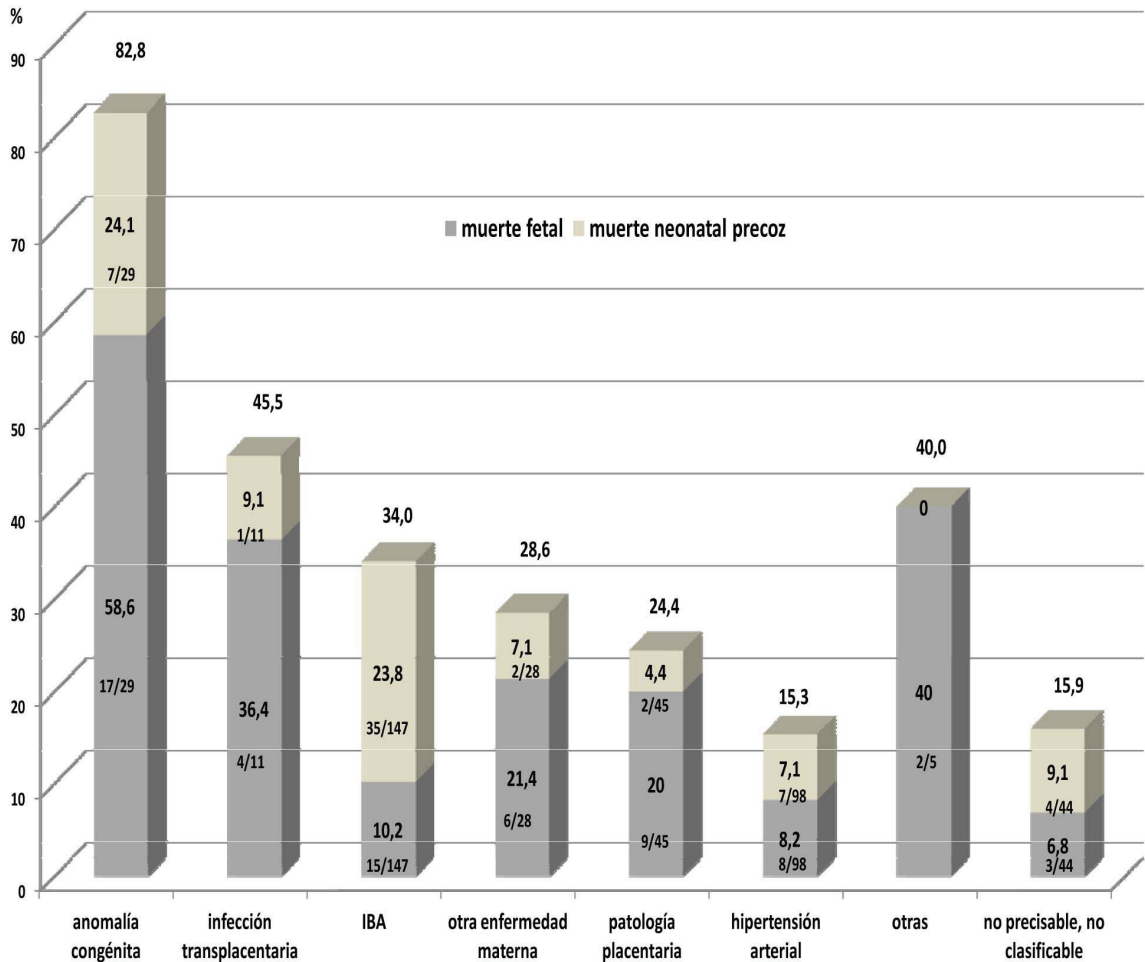


Figura 1. Tasas de muertes perinatales según factor asociado al parto prematuro entre 22-34 semanas. Hospital San Borja Arriarán 2007-2009.

Tabla II

PRINCIPALES CAUSAS DE MUERTE PERINATAL SEGÚN EL FACTOR ASOCIADO CON EL PARTO PREMATURO ENTRE 22 Y 34 SEMANAS. HOSPITAL SAN BORJA ARRIARÁN 2007-2009

Factores asociados con el parto prematuro	Muerte fetal (a) n: 64	Muerte neonatal precoz (b) n: 58	Muerte perinatal (a+b) n: 122
IBA	15 (23,4%)	35 (60,3%)	50 (41,0%)
Anomalía congénita	17 (26,6%)	7 (12,1%)	24 (19,7%)
Hipertensión arterial	8 (12,5%)	7 (12,1%)	15 (12,3%)
Patología placentaria	9 (14,1%)	2 (3,4%)	11 (9,0%)
Otra enfermedad médica materna	6 (9,4%)	2 (3,4%)	8 (6,6%)
Infección transplacentaria	4 (6,3%)	1 (1,7%)	5 (4,1%)
Otras	2 (3,2%)	0	2 (1,6%)
No precisable, no clasificable	3 (4,7%)	4 (6,9%)	7 (5,7%)

IBA: Infección bacteriana ascendente

Tabla III
CAUSAS DE MUERTE PERINATAL EN EL PARTO PREMATURO ENTRE 22 Y 34 SEMANAS. HOSPITAL SAN BORJA ARRIARÁN 2007-2009

Causas	Muerte perinatal n (%)
Neumonía congénita-connatal	14 (17,9)
Otra infección	4 (5,1)
DPPNI con hipoxia aguda (n: 12) o crónica (n: 2)	14 (17,9)
Otra causa con hipoxia aguda	17 (21,8)
Otra causa con hipoxia crónica y RCIU severo	5 (6,4)
Preeclampsia con hipoxia aguda	3 (3,8)
Hipertensión arterial crónica con hipoxia crónica y RCIU severo	3 (3,8)
Anomalía congénita	14 (17,9)
No precisable	4 (5,1)

DPPNI: Desprendimiento prematuro de placenta normo inserta. RCIU: Restricción del crecimiento intrauterino

b) Infección en el 23,0% (18/78): neumonía congénita 14 (fetal 5 y connatal 9); sepsis congénita (*L. monocytogenes*, *C. albicans*) (2 casos); sífilis congénita (1 caso); ECN neonatal con shock séptico (1 caso).

c) *DPPNI* con hipoxia y shock hipovolémico en el 17,9% (14/78, fetal 12, neonatal 2), con hipoxia aguda (12 casos) y con hipoxia crónica (2 casos), desprendimientos placentarios presentes en: partos prematuros por IBA (7 casos), patología placentaria primaria (2 casos), preeclampsia (2 casos), trombofilia (2 casos) y consumo de drogas (1 caso).

d) *Anomalía congénita* en el 17,9% (14/78) no cromosómica (10 casos) y cromosómica (4 casos); fetal (9 casos), neonatal (5 casos).

e) *Síndrome hipertensivo* con hipoxia en el 6,6% (6/78); preeclampsia con hipoxia aguda (3 casos) e hipertensión crónica con hipoxia crónica (3 casos); fetal (4 casos) y neonatal (2 casos).

f) *No precisable* en el 5,1% (4/78).

DISCUSIÓN

Este trabajo revela que la mortalidad perinatal en el parto prematuro entre 22 y 34 semanas con embarazos únicos en un hospital público de Santiago fue de 30% y correspondió al 74% de todas las muertes perinatales ocurridas en el período del estudio. La edad gestacional al parto, la IBA, la anomalía congénita y la hipertensión arterial se identificaron como factores de riesgo de muerte perinatal mediante análisis de regresión logística.

Estos resultados sugieren que para reducir la muerte que ocurre en el momento del parto, necesari-

amente deben introducirse intervenciones que prevengan el parto prematuro y que eviten el nacimiento de niños de muy bajo peso.

El parto prematuro causado por IBA, habitualmente espontáneo, fue el que produjo mayor muerte perinatal en esta serie (41%). Los niños fallecieron por neumonía congénita (fetal o connatal dentro de las primeras 24 horas de vida) (9), por hipoxia aguda secundaria a DPPNI o por prematuridad extrema. El neonatólogo poco pudo hacer con un niño que nació muerto o gravemente enfermo. Frente a estos resultados y porque estos daños pueden ser prevenibles, es muy conveniente elaborar estrategias obstétricas eficientes tendientes a reducir el parto prematuro y la mortalidad asociada por esta causa: pesquisa y tratamiento en la población de riesgo de las vaginitis (6,29) especialmente por *Streptococcus agalactiae* (6,30) y de vaginosis bacteriana desde el 2º trimestre del embarazo; pesquisa y tratamiento de las infecciones urinarias (6); iniciar y evaluar protocolos sobre el uso de antibióticos en situaciones en que se suele encontrar infección intraamniótica (sangrado vaginal-desprendimiento amniocorial, cérvix corto) (31-33); uso de progesterona (34) y de cerclaje (35) preferentemente profiláctico sin esperar acortamiento cervical (36).

El niño malformado (muere el 83% entre 22 y 34 semanas) fue responsable del 20% de las muertes perinatales. La muerte ocurrió por hipoxia aguda, patología asociada a la malformación. Las muertes fueron fetales o inmediatamente después del nacimiento. La malformación fetal del tubo neural puede reducirse con uso de ácido fólico pregestacional (37), pero la mortalidad por esta causa es difícil de

disminuir por la gravedad de las malformaciones y porque la legislación vigente no permite el aborto en estos casos.

La hipertensión arterial fue responsable del 12% de la mortalidad perinatal. Las muertes ocurrieron por hipoxia aguda en la preeclampsia severa, por hipoxia crónica con RCIU severo en la hipertensión crónica y por DPPNI. Casi la totalidad de estas muertes son fetales o en el primer día de vida. El manejo de estos neonatos en cuidados intensivos es complejo y con pobres resultados. La mortalidad puede reducirse previniendo la preeclampsia posiblemente con el uso de aspirina en bajas dosis, L arginina, antioxidantes (38,39) y seleccionando adecuadamente el momento de la interrupción del embarazo.

La limitación de este estudio fue la exclusión de 44 casos sin autopsia fetal-neonatal. Pero este error en la selección de pacientes no debió modificar los resultados de este estudio, porque la decisión de no hacer autopsia fue por determinación de los padres y ocurrió al azar. Además, los datos clínicos y de laboratorio de los casos excluidos permiten sugerir que la distribución de los posibles factores de muerte perinatal asociados en este grupo no fue diferente del encontrado en el grupo con autopsia.

CONCLUSIÓN

El uso de datos clínicos maternos y perinatales, resultados de laboratorio y hallazgos patológicos del feto, neonato y placenta resultaron muy útiles para conocer tanto los factores asociados con el parto prematuro como también los factores de riesgo de mortalidad perinatal. El conocimiento de estos factores permite que las intervenciones tendientes a reducir el parto prematuro y la mortalidad asociada sean más eficientes.

REFERENCIAS

1. Matendo RM, Engmann CM, Ditekemena JD, Gado J, Tshetu A, McClure EM, *et al.* Challenge of reducing perinatal mortality in rural Congo: findings of a prospective, population-based study. *J Health Popul Nutr* 2011;5:532-40.
2. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75-84.
3. McCormick MC. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med* 1985;312: 82-90.
4. Ticona M, Huanco D. Mortalidad perinatal hospitalaria en el Perú: Factores de riesgo. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2005;70:313-7.
5. Saigal S, Doyle LW. Preterm Birth 3. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 2008;371:261-9.
6. Ovalle A, Kakarieka E, Rencoret G, Fuentes A, del Río MJ, Morong C, *et al.* Factores asociados con el parto prematuro entre 22 y 34 semanas en un hospital público de Santiago. *Rev Med Chile* 2012;140:19-29.
7. Sebire NJ, Goldin RD, Regan L. Histological chorioamnionitis in relation to clinical presentation at 14-40 weeks of gestation. *J Obstet Gynaecol* 2001;21:242-5.
8. Al-Adnani M, Sebire NJ. The role of perinatal pathological examination in subclinical infection in obstetrics. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007;21:505-21.
9. Ovalle A, Kakarieka E, Correa A, Vial MT, Aspíllaga C. Estudio anatómico-clínico de las causas de muerte fetal. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2005;70:303-12.
10. Corabian P, Scott NA, Lane C, Guyon G. Guidelines for investigating stillbirths: an update of a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29:560-7.
11. Arias F, Victoria A, Cho K, Kraus F. Placental histology and clinical characteristics of patients with preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1997;89: 265-71.
12. Redline RW. Placental Pathology: A systematic approach with clinical correlations. *Placenta* 2008;29 Suppl A:S86-91.
13. Ozkara E, Canturk G, Canturk N, Ozata AB, Yavuz MF. Evaluation of forensic perinatal and neonatal autopsies in Istanbul. *Indian J Pediatr* 2009;76:167-70.
14. Pakis I, Karapirli M, Karayel F, Turan A, Akyildiz E, Polat O. Quality assessment of perinatal and infant postmortem examinations in Turkey. *J Forensic Sci* 2008;53:1166-8.
15. Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet* 2008;371:164-75.
16. Faix RG. Neumonía congénita. *Medscape*. 29.03.2011.
17. De Paepe ME, Friedman RM, Gundogan F, Pinar H, Oyer CE. The histologic fetoplacental inflammatory response in fatal perinatal group B-streptococcus infection. *J Perinatol* 2004;24:441-5.
18. Larraín D, Abarzúa F, Jourdan F, Merino P, Belmar C, García P. *Listeria monocytogenes* infection in pregnancy: experience of Pontificia Universidad Católica de Chile University Hospital. *Rev Chilena Infectol* 2008;5:336-41.
19. Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Guoin F, Sollet JP, *et al.* Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med* 2009;37:1612-8.
20. Polin RA. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 2012;129:1006-15.
21. Perrin VDK. Pathology of the placenta. Chapter: Placenta as a reflection of maternal disease. p 57-70. New York, Churchill Livingstone Inc; 1984.
22. Fox H. Pathology of the placenta. Chapter: Histological abnormalities of the placenta. p 149-197. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1978.

23. Keeling JW. Fetal and Neonatal Pathology. Spriger-Verlag, Berlin Heidelberg; 1987.
 24. Kovo M, Schreiber L, Ben-Haroush A, Wand S, Golan A, Bar J. Placental vascular lesion differences in pregnancy-induced hypertension and normotensive fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:561.e1-5.
 25. Fidanovski D, Milev V, Sajkovski A, Hristovski A, Sofijanova A, Kojić L, *et al*. Mortality risk factors in premature infants with respiratory distress syndrome treated by mechanical ventilation. *Srp Arh Celok Lek* 2005;133:29-35.
 26. Williams O, Hutchings G, Debieve F, Debauche C. Contemporary neonatal outcome following rupture of membranes prior to 25 weeks with prolonged oligo-hydramnios. *Early Hum Dev* 2009;85:273-7.
 27. Sarkar S, Bhagat I, Dechert R, Schumacher RE, Donn SM. Severe intraventricular hemorrhage in preterm infants: comparison of risk factors and short-term neonatal morbidities between grade 3 and grade 4 intraventricular hemorrhage. *Am J Perinatol* 2009;26:419-24.
 28. Milad M, Novoa JM, Fabres J, Samamé MM, Aspilla-ga C. Recomendación sobre curvas de crecimiento intrauterino. *Rev Chil Pediatr* 2010; 81:264-74.
 29. Lamont RF, Nhan-Chang CL, Sobel JD, Workowski K, Conde-Agudelo A, Romero R. Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:177-90.
 30. Håkansson S, Källén K. Impact and risk factors for early-onset group B streptococcal morbidity: analysis of a national, population-based cohort in Sweden 1997-2001. *BJOG* 2006;113:1452-8.
 31. Gómez R, Romero R, Nien JK, Medina L, Carstens M, Kim YM, *et al*. Idiopathic vaginal bleeding during pregnancy as the only clinical manifestation of intrauterine infection. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;18:31-7.
 32. Madan I, Romero R, Kusanovic JP, Mittal P, Chaiwo-rapongsa T, Dong Z, *et al*. The frequency and clinical significance of intra-amniotic infection and/or inflammation in women with placenta previa and vaginal bleeding: an unexpected observation. *J Perinat Med* 2010;38:275-9.
 33. Hassan S, Romero R, Hendler I, Gómez R, Khalek N, Espinoza J, *et al*. A sonographic short cervix as the only clinical manifestation of intra-amniotic infection. *J Perinat Med* 2006;34:13-9.
 34. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E, *et al*. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:124.e1-19.
 35. Berghella V, Rafael TJ, Szychowski JM, Rust OA, Owen J. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2011;117:663-71.
 36. Ovalle A, Valderrama O, Rencoret G, Fuentes A, del Río MJ, Kakarieka E, *et al*. Cerclaje profiláctico en mujeres con nacimientos prematuros espontáneos previos asociados con infección bacteriana ascendente. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2012;77:98-105.
 37. Barboza Argüello ML, Umaña Solís LM. Impact of the fortification of food with folic acid on neural tube defects in Costa Rica. *Rev Panam Salud Pública* 2011;30:1-6.
 38. Vadillo-Ortega F, Perichart-Perera O, Espino S, Avila-Vergara MA, Ibarra I, Ahued R, *et al*. Effect of supplementation during pregnancy with L-arginine and antioxidant vitamins in medical food on pre-eclampsia in high risk population: randomized controlled trial. *BMJ* 2011;342:d2901.
 39. Roberge S, Giguère Y, Villa P, Nicolaides K, Vainio M, Forest JC, *et al*. Early Administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* 2012;31:141-6.
-

Trabajos Originales

Actividad sexual en adolescencia temprana: problema de salud pública en una ciudad colombiana

Luís Alfonso Mendoza T.^{1,3}, Martha Arias G.², Marly Pedroza P.³, Paul Micolta C.³, Andrés Ramírez R.³, Christian Cáceres G.³, Darling López S.³, Antonio Núñez G.³, María Acuña P.³

¹ División de Epidemiología Hospitalaria, ² Departamento de Pediatría; Fundación Hospital San José de Buga, Colombia.

³ Unidad Central del Valle, Tuluá, Colombia.

RESUMEN

Antecedentes: El inicio de la actividad sexual en adolescentes, está asociada a pobre planificación familiar (PF), mayor tasa de fecundidad y riesgo de adquisición de enfermedades de transmisión sexual (ETS). **Objetivo:** Evaluar el impacto sobre la fecundidad, planificación familiar y lesiones de cuello uterino en una población de adolescentes y jóvenes, que iniciaron actividad sexual en la adolescencia. **Método:** Estudio de cohorte retrospectiva. Incluyó 845 adolescentes y jóvenes que iniciaron actividad sexual en la adolescencia y que consultaron a una Institución Prestadora de Servicios de Salud en Tuluá, Colombia. El análisis incluyó estadísticas descriptivas, análisis de riesgo relativo (RR) y atribuible a la exposición (RAexp) expresado en porcentaje, como indicadores de asociación. **Resultados:** Hubo 203 adolescentes y 642 jóvenes. El promedio de edad de inicio de la actividad sexual fue 16 años ($\pm 1,6$ años). El 49% no realizaba PF, 34,7% tenía ≥ 1 hijo y 6,9% alguna lesión en cuello uterino. Hubo asociación entre actividad sexual en la adolescencia temprana y tener un hijo, al compararlo con el inicio de la actividad sexual en la adolescencia media (RR: 1,6; IC 95%: 1,2-2,1. RAexp%: 35,7%; IC 95%: 13,3-52,4%) y tardía (RR: 2; IC 95%: 1,5-2,6. RAexp%: 49%; IC 95%: 31,7-62%). **Conclusiones:** Nuestros resultados confirman el inicio precoz de la actividad sexual en adolescentes, el bajo uso de anticonceptivos y el riesgo de lesiones cervicales. Programas educativos conducentes al retraso del inicio de la actividad sexual, el uso de métodos anticonceptivos efectivos y de barrera, permitirán reducir las cifras encontradas en este estudio.

PALABRAS CLAVE: *Adolescencia, planificación familiar*

SUMMARY

Background: The onset of sexual activity in adolescents is associated with poor family planning, a higher fertility rate and risk of acquiring sexually transmitted diseases. **Objective:** To evaluate the impact on fertility, family planning and cervical lesions in a population who initiated sexual activity in adolescence. **Method:** A retrospective cohort study. Included 845 adolescents and young people who initiated sexual activity during adolescence and who consulted a Lender Institution Health Services in Tuluá, Colombia. The analysis included descriptive statistics, analysis of relative risk (RR) and attributable to exposure (RAexp) expressed in percentage, as indicators of association. **Results:** There were 203 adolescents and 642 young people. The average age of onset of sexual activity was 16 (± 1.6 years). 49% did not perform family planning, 34.7% had ≥ 1 child and 6.9% cervical lesions. There was an association between sexual activity in early adolescence and have a child, when compared with the onset of sexual activity in middle (RR: 1.6, 95% CI 1.2 to

2.1. RAexp%: 35.7%, 95% CI: 13.3 to 52.4%) and late adolescence (RR: 2, 95% CI: 1.5 to 2.6. RAexp%: 49%, 95% CI: 31.7-62%). *Conclusions:* Our results confirm the early onset of sexual activity in adolescents, low contraceptive use and risk of cervical lesions. Educational programs leading to delayed onset of sexual activity, the use of effective contraceptive methods and barrier methods will reduce the numbers found in this study.

KEY WORDS: *Adolescence, family planning*

INTRODUCCIÓN

Adolescencia según la OMS es el período de la vida en el cual el individuo adquiere la capacidad reproductiva, transita los patrones psicológicos de la niñez a la adultez y consolida la independencia socioeconómica. Sus límites han sido fijados entre los 10 y 19 años (1-6).

A la adolescencia se la puede dividir en tres etapas, con características diferentes y a su vez con formas distintas de enfrentar la sexualidad y un embarazo: 1. Adolescencia temprana (10 a 14 años); 2. Adolescencia media (15 a 16 años) y 3. Adolescencia tardía (17 a 19 años) (1,7).

La primera relación sexual cada vez ocurre en estadios de la vida más tempranos y mientras más precoz ocurre el primer coito, mayor es el número de parejas sexuales que tienen esas personas y por lo tanto los riesgos se multiplican (embarazos, ETS) (8). Las estadísticas nos muestran que el inicio de la actividad sexual (AS) ocurre alrededor de los 16 años (9), con un creciente índice de embarazos en adolescentes y la presencia de SIDA en personas jóvenes. El embarazo no planeado en esta etapa de la vida, se asocia con el inicio temprano de relaciones sexuales y el uso inconsistente de métodos anticonceptivos, incluyendo el condón (10).

En cuanto al uso de anticoncepción en la Región, se ha observado una tendencia constante al aumento del uso de estos. Langer (11), describe que en países como Bolivia (uno de los países con una prevalencia de uso más baja) la proporción de mujeres en edad fértil que utiliza anticoncepción ha aumentado del 30,3% en 1989 al 45,3% en 1994 y al 48,3% en 1998; y en Nicaragua del 49% en 1993 al 60,3% en 1998. En el otro extremo del espectro (países con frecuencias de uso elevadas), Colombia muestra un aumento del 72% en 1995 al 77% en 2000, y en México se observa una tendencia ascendente sin interrupciones: del 63,1% en 1992 al 66,5% en 1996 y al 70,8% en 2000 (11).

El impacto del embarazo en la adolescencia es psicosocial y se traduce en deserción escolar, mayor número de hijos, desempleo, fracaso en la

relación de pareja e ingresos inferiores de por vida. Contribuye a perpetuar el ciclo de la pobreza y la "feminización de la miseria" (7). El embarazo en la adolescencia representa un serio problema social (12), y se considera desde el punto de vista médico y social como una situación de riesgo (13). Países como Chile reportaron en 2005, 230.831 nacidos vivos, 935 (0,41%) correspondieron a embarazos de adolescentes de 10-14 años y 35.143 (15,2%) a adolescentes de 15-19 años, 5 de estas últimas fallecieron como consecuencia del proceso reproductivo (14,2/100.000 nv). La mortalidad materna en adolescentes menores, pese a su elevada tasa (41,9/100.000 nv) no fue significativa y en adolescentes mayores (19,3/100.000 nv) fue significativamente menor al grupo control, explicado especialmente por una baja mortalidad por aborto (3,9/100.000 nv) (14). Para Chile, al comparar el año 2004 (año con la natalidad más baja desde 1990), con los años 2005 y 2006, observaron un discreto aumento de la natalidad general acumulada de 0,45%. El problema radicó, en que esta natalidad aumentó en las adolescentes (5,3% para las menores de 15 años y 9,6% para las de 15-19 años) y en mujeres en edad reproductiva avanzada (28,5% para las mujeres de 45 o más años) (15).

El objetivo de este estudio es evaluar el impacto y asociación sobre la fecundidad, planificación familiar y presencia de lesiones de cuello cervicouterino que tiene el inicio de la AS en la adolescencia, en una población de adolescentes y jóvenes que consultaron a una Institución Prestadora de Servicios de Salud (IPS) para tamización de cáncer de cuello uterino, entre 2008 y 2011 en Tuluá, Colombia.

PACIENTES Y MÉTODOS

Tipo de estudio. Estudio de cohorte retrospectiva realizado en mujeres que consultaron a una IPS (Unicáncer, Capítulo Tuluá, Colombia) para toma de citologías vaginales, entre los años 2008 y 2011. No hubo intervenciones y la información fue tomada de una base de datos que se lleva en dicha institución.

Muestreo y tamaño de muestra. La muestra está constituida por todas las adolescentes y jóvenes que iniciaron la AS en la adolescencia temprana, media y tardía (n: 845). El muestreo fue no probabilístico, incluyendo al estudio todas las personas que cumplieron con los criterios de inclusión. Con este tamaño de muestra se tuvo para un Riesgo Relativo de 1,4, un nivel de confianza del 95% y un poder del 80%. Se incluyeron adolescentes y jóvenes entre los 14 y 25 años que asistieron a tamización para cáncer de cuello mediante citología de cuello uterino, residentes en el municipio de Tuluá, Colombia y que habían iniciado la AS en la adolescencia (10-19 años). Se excluyeron las personas con ausencia de variables en los registros, en estado de gestación, con infecciones vaginales, histerectomizadas y personas con conizaciones antes del 2008 que pudieran alterar los resultados citológicos.

Exposiciones. Se consideró exposiciones fijas la edad de inicio de la AS. Para ello se establecieron tres grupos: adolescencia temprana (10-14 años), media (15-16 años) y tardía (17-19 años).

Evento a determinar. Los eventos a determinar fueron número de partos, métodos de planificación familiar (PF) y lesiones de bajo y alto grado de cuello de útero, determinado mediante la citología de cuello cervicouterino empleando la clasificación "Bethesda System" (16).

Fuente de información. La información fue obtenida de los registros de citologías realizados entre 2008 y 2011 por UniCáncer, Capítulo Tuluá, Colombia, lugar donde acuden mujeres para la toma de citología de cuello de útero. El método de recolección que se utilizó fue la extracción directa de los datos de dichos registros, previa capacitación y entrenamiento del personal.

Análisis estadístico. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico Stata® 11.0. Se obtuvieron estadísticas descriptivas de las variables de interés, empleando medidas de tendencia central y de dispersión (promedios con su desviación estándar o medianas con sus cuartiles 1 y 3) para las variables continuas según su distribución, siendo comparadas mediante la prueba t-test no pareado o Wilcoxon rank-sum (Prueba de Mann-Whitney). Las variables agrupadas en categorías se expresaron en frecuencias y proporciones y se compararon mediante la prueba Chi² de Pearson con un nivel de significancia de $p < 0,05$.

Análisis estadístico bivariado. La independencia entre las variables se evaluó mediante el test de Chi² de Pearson. Las asociaciones se estimaron mediante el RR y el RAexp expresada en porcentaje, con sus intervalos de confianza de 95% (IC 95%). Para el grado de asociación entre las variable

categoría se utilizaron pruebas de Chi², prueba de Chi² con corrección de Yates y prueba exacta de Fisher con un nivel de significancia de $p < 0,05$.

Aspectos éticos. Para la realización de esta investigación se contó con la autorización del Comité de Ética de la Institución, y según la legislación colombiana ésta se trata de una investigación "sin riesgo". La investigación carece de conflicto de intereses desde el punto de vista de patrocinios o remuneración alguna.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 845 mujeres, 203 (24%) adolescentes y 642 (76%) jóvenes, que habían iniciado la AS en la adolescencia (Tabla I). El promedio de la edad de inicio de la AS fue de 16 años ($\pm 1,6$ años). Entre las que iniciaron la AS en la adolescencia temprana (< 15 años), esta ocurrió a los 13,5 años ($\pm 0,7$ años), mientras que aquellos que la iniciaron en la adolescencia media (15-16 años) lo hicieron a los 15,5 años ($\pm 0,5$ años) y en la adolescencia tardía (17-19 años) a los 17,7 años ($\pm 0,7$) (Tabla I).

El 49% de las adolescentes y jóvenes no planificaban, mientras los métodos más usados en el 51% restante fueron: hormonal 34%, de barrera 5%, ligadura de trompas 4,6%, otros métodos 4,7%, dispositivo intrauterino (DIU) 2,6% y vasectomía 0,1%. Hubo un mayor uso de los métodos hormonales en los que iniciaron la AS en la adolescencia media y tardía ($p < 0,05$) (Tabla I).

El 65,3% de las participantes del estudio no habían tenido hijos al momento de la consulta, mientras el 25,9%, 7% y 1,8% habían tenido 1, 2 y ≥ 3 hijos respectivamente. El 48,4%, 66% y 70,9% de los que iniciaron la AS en la adolescencia temprana, media y tardía respectivamente no habían tenido hijos, diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$). El 15,9%, 6,9% y 3,8% de las que iniciaron la AS en la adolescencia temprana, media y tardía respectivamente, habían tenido 2 hijos, diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$), mientras que la multiparidad (≥ 3 hijos) se presentó con más frecuencia en aquellas mujeres que habían iniciado la AS en la adolescencia temprana, comparado con las media y la tardía (6,3%, 1,6% y 0,3% respectivamente; $p < 0,05$) (Tabla I).

En el 4,9% de los adolescentes y jóvenes se presentaron lesiones de bajo grado, mientras las lesiones de alto grado correspondieron al 0,7% y otras lesiones 1,3%. No se encontró neoplasia maligna del cuello cervicouterino. Sin embargo, no se halló diferencia estadísticamente significativa para los diferentes tipos de lesiones en los tres grupos evaluados (Tabla I).

Tabla I
DATOS DEMOGRÁFICOS, SEXARQUIA, PARIDAD, PLANIFICACIÓN FAMILIAR Y LESIONES EN CUELLO UTERINO

Características	Todas las personas n: 845	Sexarquia en adolescencia temprana n: 126	Sexarquia en adolescencia media n: 379	Sexarquia en adolescencia tardía n: 340	Valor p
Edad (años)					
Promedio (DE)	21,6 (±2,5)	21 (±3)	21 (±2,4)	22,3 (±2,2)	>0,05
Sexarquia (años)					
Promedio (DE)	16,1 (±1,6)	13,5 (±0,7)	15,5 (±0,5)	17,7 (±0,7)	<0,05
N° de partos					
Promedio (DE)	0 (0-1)	1 (±1)	0,5 (±0,8)	0,3 (±0,6)	<0,05
Planificación familiar :	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Ninguno	414 (49)	59 (46,8)	185 (48,8)	170 (50)	
DIU	22 (2,6)	7 (5,6)	8 (2,1)	7 (2)	
Vasectomía	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,3)	0 (0)	
Ligadura	39 (4,6)	13 (10,3)	20 (5,3)	6 (1,8)	
Hormonal	287 (34)	34 (27)	130 (34,3)	123 (36,2)	
Barrera	42 (5)	5 (4)	17 (4,5)	20 (5,9)	
Otro	40 (4,7)	8 (6,4)	18 (4,7)	14 (4,1)	>0,05
N° de partos:	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
0	552 (65,3)	61 (48,4)	250 (66)	241 (70,9)	
1	219 (25,9)	37 (29,4)	97 (25,6)	85 (25)	
2	59 (7)	20 (15,9)	26 (6,9)	13 (3,8)	
≥3	15 (1,8)	8 (6,3)	6 (1,6)	1 (0,3)	<0,05
Lesiones de cuello uterino:	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Ninguno	787 (93,1)	119 (94,4)	354 (93,4)	314 (92,4)	
Bajo grado	41 (4,9)	5 (4)	17 (4,5)	19 (5,6)	
Alto grado	6 (0,7)	1 (0,8)	2 (0,5)	3 (0,9)	
Otras	11 (1,3)	1 (0,8)	6 (1,6)	4 (1,2)	>0,05

Lesiones de bajo grado: NIC I. Lesiones de alto grado: NIC II, NIC III, cáncer in situ, neoplasia maligna de cuello uterino. Otras: Atipia en células escamosas de significado indeterminado (ASC-US), Atipia en células escamosas significado indeterminado sugestivo (ASCUS-H), Anormalidades de células glandulares (ASGUS)

El inicio de la AS en la adolescencia temprana aumenta el riesgo de embarazos en la propia adolescencia y periodo juvenil, al compararlas con las que inician la AS en la adolescencia media (RR: 1,6; IC 95%: 1,2-2,1. RAexp%: 35,7%; IC 95%: 13,3-52,4%) y adolescencia tardía (RR: 2; IC 95%: 1,5-2,6. RAexp%: 49%; IC 95%: 31,7-62%) (Tablas II y III). Mientras el riesgo de tener más de un em-

barazo se incrementa entre más tempranamente se inicien las relaciones sexuales, y la multiparidad (≥3 hijos) es más frecuente en aquellas niñas que inician la AS por debajo de los 15 años, al compararlas con las niñas de 15-16 años (RR: 2,9; IC 95%: 1,8-4,8. RAexp%: 65,7%; IC 95%: 43-79,3%) y 17-19 años (RR: 4,4; IC 95%: 3,2-6,1. RAexp%: 77,3%; IC 95%: 68,6-83,5%) (Tablas II y III).

Tabla II
EMBARAZOS, PARTOS Y LESIONES DE CUELLO UTERINO EN ADOLESCENCIA TEMPRANA VS MEDIA

Resultados	Sexarquia en adolescencia temprana n: 126	Sexarquia en adolescencia media n: 379	RR	RAexp%	Valor p
Embarazo n (%)	65 (51,6%)	129 (34%)	1,6 (1,2-2,1)	35,7% (13,3%-52,4%)	<0,05
Paridad:	n (%)	n (%)			
0	61 (48,4)	250 (66)	1	0	-
1	37 (29,4)	97 (25,6)	1,4 (1-2,0)	29% (-1%-50,2%)	>0,05
2	20 (15,9)	26 (6,9)	2,2 (1,5-3,3)	54,9% (32,7%-69,7%)	<0,05
≥3	8 (6,4)	6 (1,6)	2,9 (1,8-4,8)	65,7% (43%-79,3%)	<0,05
Lesiones de cuello uterino:	n (%)	n (%)			
Ninguno	119 (94,4)	354 (93,4)	1	0	
Bajo grado	5 (4)	17 (4,5)	0,9 (0,4-2)	9,7% (-98,3%-58,8%)	
Alto grado	1 (0,8)	2 (0,5)	1,3 (0,3-6,6)	24,5% (-276,8%-84,9%)	
Otras	1 (0,8)	6 (1,6)	0,6 (0,1-3,5)	43,2% (-250,9%-90,8%)	>0,05

Tabla III
EMBARAZOS, PARTOS Y LESIONES DE CUELLO UTERINO EN ADOLESCENCIA TEMPRANA VS TARDÍA

Resultado	Sexarquia en adolescencia temprana n: 126	Sexarquia en adolescencia tardía n: 340	RR	RAexp%	Valor p
Embarazo n (%)	65 (51,6%)	99 (29,1%)	2 (1,5-2,6)	49% (31,7%-62%)	<0,05
Paridad:	n (%)	n (%)			
0	61 (48,4)	241 (70,9)	1	0	-
1	37 (29,4)	85 (25)	1,5 (1,1-2,1)	33,4% (5,5%-53,1%)	<0,05
2	20 (15,9)	13 (3,8)	3 (2,1-4,3)	66,7% (52,5%-76,6%)	<0,05
≥3	8 (6,4)	1 (0,3)	4,4 (3,2-6,1)	77,3% (68,6%-83,5%)	<0,05
Lesiones de cuello uterino:	n (%)	n (%)			
Ninguno	119 (94,4)	314 (92,4)	1	0	
Bajo grado	5 (4)	19 (5,6)	0,8 (0,3-1,7)	24,2% (-67,8%-65,8%)	
Alto grado	1 (0,8)	3 (0,9)	0,9 (0,2-5)	9% (-400,1%-83,5%)	
Otras	1 (0,8)	4 (1,2)	0,7 (0,1-4,2)	27,2% (-323%-87,5%)	>0,05

DISCUSIÓN

La sexualidad y la adolescencia son dos conceptos, que juntos, en nuestra sociedad y ámbito médico ocasionan inquietud por los riesgos que se tienen: embarazo no planificado, enfermedades de transmisión sexual, además de las críticas morales. La adolescencia es un período importante en el proceso de construcción de modelos socio-culturales. Es la etapa más conflictiva en la relación entre padres e hijos. Los adolescentes deben tomar decisiones respecto a la expresión sexual, que va desde la abstinencia total, hasta la máxima promiscuidad (17). Esta fase del desarrollo del joven depende en gran medida de las normas que rigen su sociedad (18). El 19,6% de los colombianos son adolescentes. Esto exige una adecuada preparación médica para atender los problemas de salud de esta población. En Colombia, la mortalidad por causas externas es elevada para este grupo, pero estas causas de muerte son las principales en adolescentes a nivel mundial. El sentido de invulnerabilidad y las conductas exploratorias favorecen el consumo de sustancias tóxicas (alcohol, 65%, y tabaco, 35,8%), la precocidad sexual (embarazo, 21%) y la falta de autocontrol (19).

Este trabajo pretendió evaluar la asociación entre inicio temprano de la AS en adolescentes, número de hijos, planificación familiar y presencia de lesiones en cuello de útero de bajo y alto grado. En este grupo de adolescentes y jóvenes, encontramos que el inicio de la AS ocurre con un promedio de 16 años ($\pm 1,6$ años), siendo las edades más tempranas los 11 años (n: 1; 0,1%), 12 años (n: 8; 1%), 13 años (n: 45; 5,3%), 14 años (n: 72; 8,5%), 15 años (n: 175; 20,7%) y 16 años (n: 204; 24,1%). El 15% de los adolescentes y jóvenes que acudieron a esta IPS a toma de citología vaginal había iniciado su actividad sexual en la adolescencia temprana y el 44,8% en la adolescencia media y el 40,2% en la adolescencia tardía. Para América Latina y El Caribe (ALC), aproximadamente el 50% de los adolescentes < 17 años son sexualmente activos y un 53-71% de las mujeres tuvieron relaciones sexuales antes de los 20 años (20). La edad del primer coito es de aproximadamente 15-16 años para las jóvenes de muchos países de ALC, mientras en algunos países del Caribe, inician la vida sexual a una edad tan temprana como los 10-12 años (21).

García y cols (21), hallaron que en adolescentes y jóvenes, el 61% de los encuestados tenía vida sexual activa; el inicio de las relaciones ocurrió en un 44% en las edades comprendidas entre los 15-19 años, y en el 55%, antes de los 20 años. Para estos autores, los adolescentes tempranos habían

iniciado su AS en un 11%, mientras los adolescentes medios y tardíos en un 44% y los jóvenes en un 6%.

Estudios de fecundidad en México, hallaron que para las adolescentes, la mediana de la edad de su primera relación sexual en 1987 fue 17,6 años y para 2009 se desplazó apenas unos meses, para quedar en 17,8 años. Entre las adolescentes, el 50% ya había experimentado un primer coito a los 15,1 años en 1987, lo que en 2009 ocurría a los 15,4 años (22,23).

El 34,7% de las adolescentes y jóvenes tenían al menos un hijo, 7% dos hijos y 1,8% ≥ 3 hijos. El 51,6%, 34% y 29,1% de las evaluadas que habían iniciado la AS entre los 11-14 años, 15-16 años y 17-19 años respectivamente, habían tenido un hijo ($p < 0,05$). Las adolescentes < 15 años que inician su AS tienen un mayor riesgo de tener hijos cuando se comparan con las que inician la AS entre los 15-16 años (RR: 1,6; IC 95%: 1,2-2,1) y las que la inician entre los 17-19 años (RR: 2; IC 95%: 1,5-2,6). Pero, un hecho más preocupante, es que las que inician la AS en la adolescencia temprana tiene mayor riesgo de multiparidad (≥ 3 hijos) durante la adolescencia y la juventud (10-25 años de edad). En nuestro trabajo 3/192 (1,6%) adolescentes al momento de la consulta y 12/653 (1,8%) de las jóvenes entre los 20-25 años habían tenido 3 o más hijos. Asumiendo que muchos de estos embarazos son no planificados y no deseados, si se retrasara el inicio de la actividad sexual de los adolescentes a una edad superior a los 14 años, evitaríamos en un 35,7-49% los embarazos en adolescentes y jóvenes y la multiparidad en un 65,6-77,3%.

Indudablemente, cuando se considera a la fecundidad en la adolescencia como un fenómeno a combatir, el área de oportunidad sobre la cual es urgente trabajar es precisamente la fecundidad abiertamente declarada como no planeada o no deseada. En México, estimaciones del Consejo Nacional de Población (CONAPO) con base en la Encuesta Nacional de la Dinámica Demográfica (ENADID) 2006 y 2009 (22), informan que para el grupo de edad de 15-19 años, el 59,4% de los embarazos fue planificado, el 27,8% no planificado y el 12,8% no deseado; mientras que para el grupo de 20-24 años, el 67,3% de los embarazos fue planificado, el 23,2% no planificado y el 9,5% no deseado. Las estimaciones del CONAPO revelan que en 2009, nueve de cada diez mujeres entre 15-19 años de edad no tienen hijos nacidos vivos, mientras que casi nueve de cada cien tienen uno. Entre las adultas jóvenes estas proporciones sufren cambios radicales: en el mismo año, una de cada cuatro tiene un hijo nacido vivo, una de cada seis tienen dos y

casi seis de cada cien tienen tres hijos o más; sólo tres de cada diez mujeres llegan a los 25 años de edad sin hijos.

En Colombia, la situación no es mejor. En el grupo de mujeres entre los 15-19 años, el 21% ya son madres o están embarazadas de su primer hijo, lo que significa que una de cada cinco adolescentes ya ha iniciado su ciclo de reproducción. Esta situación es más grave en víctimas del desplazamiento, 63% de las cuales han estado o están embarazadas de su primer hijo antes de cumplir los 19 años. Pero un hecho alarmante, es que entre las primeras causas de muerte en adolescentes entre 15-19 años están las complicaciones del embarazo, parto y puerperio, mientras que entre las causas de enfermedad para este grupo de mujeres, los primeros lugares son ocupados por entidades relacionadas con el comportamiento sexual (19). La tasa de fecundidad en adolescentes mientras ha disminuido en la mayoría de los países de América Latina, en Colombia aumentó de 70 a 90 por mil entre 1986 y 2005, y la proporción de adolescentes alguna vez embarazada pasó de 19% a 21% entre 2000 y 2005, una relación inversa con el nivel de educación y el índice de riqueza (19).

Otro aspecto hallado muy importante, es que entre todas las adolescentes y jóvenes del estudio, el 49% no utilizaban ningún método de planificación familiar. Mientras, el 34% planificaban con hormonas, sólo el 5% usaban métodos de barrera como método de planificación y protección contra enfermedades de transmisión sexual.

Nuestros hallazgos contrastan con los de García y cols (21), donde el preservativo no se usó nunca en el 30% de las encuestadas y ocasionalmente en un 49%, mientras el 21,3% siempre lo usaban, cifra más altas que las de este trabajo. Estos hallazgos contrastan con los informados por otros autores (20), donde solamente el 30% de los jóvenes del Caribe se preocupan del embarazo. El 26% utilizan anticonceptivos de forma constante. Las encuestas en El Caribe sugieren que el 40% de las adolescentes no tienen acceso a anticonceptivos durante su primera relación sexual. El 35-52% de los embarazos en la Región no fueron planificados, el 38% de las mujeres quedan embarazadas antes de los 20 años y para América Latina entre el 15-25% de todos los recién nacidos eran hijos de adolescentes (20). Un estudio realizado en México en 2009 (22), halló que las adolescentes que iniciaron su primera relación sexual antes de los 15 años el 75% no utilizó ningún método de planificación, el 23,4% condón, el 0,8% método hormonal y el 0,7% otros, mientras que las que iniciaban su primera relación entre los 15-19 años el 58,9% no utilizó ningún mé-

todo de planificación, 36,4% condón, 3% método hormonal y 1,7% otro.

Para Colombia, la edad promedio del inicio de la actividad sexual, es de 18,3 años. Sin embargo, 11% de las mujeres inician su primera relación antes de los 15 años y existen diferencias significativas de acuerdo con el nivel de educación: 16 años, en mujeres sin educación, y 20 años en nivel superior. Se estima que 21% de la población de 15-19 años es activa sexualmente, pero el 63% no usa ningún método de anticoncepción. A pesar de que el conocimiento de la existencia de métodos anticonceptivos es universal en mujeres entre los 13-49 años, sólo 81% ha usado un método alguna vez en su vida y 10% lo usan en su primera relación sexual. Los métodos más utilizados por adolescentes son la píldora, el condón, el coito interrumpido y el ritmo. Pero, cerca de 41% de las usuarias del método del ritmo, desconocen los días de riesgo y 42% de las mujeres que usan anticonceptivos los suspenden luego del primer año (19).

Por otro lado, el 93,1% de las evaluadas no presentaron ninguna lesión de cuello uterino, mientras, el 4,9% tenían lesiones de bajo grado y el 0,7% lesiones de alto grado. Sin embargo, no se halló diferencia estadísticamente significativa entre las que habían iniciado su AS en la adolescencia temprana, media y tardía. En un estudio con 9.657 mujeres en los Estados Unidos de Norte América (USA) la prevalencia del papiloma virus (VPH) de alto riesgo en adolescentes de 14-19 años fue de 35% (IC 95%: 32-38) (24). Aunque la neoplasia intracervical III es muy baja en mujeres menores de 20 años, la prevalencia de la positividad para el VPH de alto riesgo es menor en las mujeres con citologías normales que en aquellos con resultados anormales. Sin embargo, Peto y cols (25), hallaron que entre mujeres de 15-19 años, el 17% con citologías normales y el 74% con resultados anormales tuvieron pruebas positivas para el VPH de alto riesgo.

Otro estudio realizado en el Reino Unido (26), con una cohorte de 1.075 mujeres de 15-19 años con resultados de citología normal y negativos para VPH de alto riesgo, fueron seguidas durante 29 meses mediante frotis vaginal y pruebas de VPH, encontrando que el 26% de las mujeres se convirtió en positivo para 6 tipos de VPH de alto riesgo, siendo la mediana de la duración de los primeros casos positivos de VPH de 13,7 meses para cualquier tipo de VPH, 10,3 meses para el VPH 16, y 7,8 meses para el VPH 18. El acumulado de 3 años de riesgo para cualquier anomalía citológica fue del 28% (IC 95%: 25-32). En esta cohorte, 28 mujeres (2,6%) desarrollaron alteraciones, neoplasia intracervical 2 (1,3%) o neoplasia intracervical 3 (1,3%)

durante una mediana de 36 meses de seguimiento.

Más allá de los embarazos, están los abortos que no fueron materia de este estudio, lo mismo que las enfermedades de transmisión sexual. La mortalidad materna sigue siendo una de las causas principales de muerte entre las adolescentes. En Chile y Argentina, donde el aborto está prohibido, más de la tercera parte de las muertes de madres adolescentes son consecuencia directa de prácticas de aborto. Entre 21-30% de los embarazos en México, Colombia, Brasil, República Dominicana, Chile y Perú terminan en aborto (20). Por otro lado, cada año, el 15% de los adolescentes entre 15-19 años de edad adquieren enfermedades de transmisión sexual, principal causa de infecciones del tracto reproductivo. En Haití, se estima que el 4,9% de los jóvenes varones entre 15-24 años de edad están viviendo con VIH (20).

Las limitaciones de este estudio son que se trabajó con datos retrospectivos, que fueron recogidos para otros fines diferentes a este estudio, lo cual ha podido ocasionar fallas en los registros clínicos. Esto se pudo traducir en sesgos de información, sin embargo, conocemos de la rigurosidad de la entidad Unicáncer Capítulo Tuluá en la recolección de esta información. Por otro lado, carecemos de otra información importante como escolaridad, estado civil, ocupación, seguridad social en salud, vacunación contra VPH, entre otras variables, que hubieran sido importantes de analizar como asociadas a las variables analizadas. Las perspectivas futuras de investigación es la realización de un trabajo prospectivo que permita determinar los factores que están asociados al inicio precoz de la actividad sexual en los adolescentes, así como sus consecuencias en cuanto a embarazos y enfermedades de transmisión sexual, entre otros aspectos.

CONCLUSIONES

De acuerdo a nuestros resultados se comprueba el inicio precoz de la actividad sexual en adolescentes y jóvenes que consultan en una IPS colombiana para tamización de cáncer de cuello uterino, como también el bajo uso de métodos anticonceptivos efectivos. Esto hace que el 34,7% de las adolescentes tengan al menos 1 hijo y el 6,9% tenga alguna lesión cervical. Programas educativos conducentes al retraso del inicio de la actividad sexual, el uso de métodos anticonceptivos efectivos y de barrera, permitirán reducir las cifras encontradas en este estudio.

AGRADECIMIENTOS: Los integrantes del grupo de investigación agradecen a los ejecutivos de Unicáncer Capítulo Tuluá, Colombia y a los dirigentes de la Unidad Central del Valle (UCEVA), Colombia, por sus desinteresados esfuerzos en brindar la colaboración necesaria para la realización del presente trabajo.

REFERENCIAS

1. Issler JR. Embarazo en la adolescencia. Revista de posgrado de la VI cátedra de Medicina 2001;107:11-23.
2. Serra FG, Spaciuk SM, Morales E, Arce GM, Avalos ME, Gómez VY. Riesgo reproductivo del adolescente en Corrientes. Revista de posgrado de la VI cátedra de Medicina 2002;115:24-5.
3. Balestena JM, Balestena SG. Impacto de la menarquía en los resultados maternos perinatales en la adolescencia. RCOG [en línea] 2005 [2 de enero de 2012]; 31(1). URL disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/gin/vol31_1_05/gin02105.htm
4. Laffita A, Ariosa JM, Cutié JR. Adolescencia e interrupciones del embarazo. RCOG [en línea] 2004 [2 de enero de 2012]; 30(1). URL disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/gin/vol30_1_04/gin04104.htm
5. Valdés S, Essien J, Bardales J, Saavedra D, Bardales E. Embarazo en la adolescencia. Incidencia, riesgos y complicaciones. RCOG. [en línea] 2002 [2 de enero de 2012 de noviembre de 2005]; 28(2). URL disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/gin/vol28_2_02/gin04202.htm
6. Fernández LS, Carro E, Osesa D, Pérez J. Caracterización del recién nacido en una muestra de gestantes adolescentes. RCOG [en línea] 2004 [2 de enero de 2012]; 30(2). URL disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/gin/vol30_2_04/gin03204.htm.
7. Romero MI, Maddaleno M, Silber TJ, Munist M. Salud reproductiva. En: Silber TJ, Munist MM, Maddaleno M, Suarez Ojeda. EN: Manual de medicina de la adolescencia. EEUU: Publicación de la OPS 1992:473-518.
8. Cutié JR, Laffita A, Toledo M. Primera relación sexual en adolescentes cubanos. Rev Chil Obstet Ginecol 2005;70:83-6.
9. Marchetti R, Rodríguez G, Rodríguez A. Los adolescentes y el SIDA: La importancia de la educación para la prevención. SIDA-FTS/1996;2:61-9.
10. Juárez F, Gayet C. Salud sexual y reproductiva de los adolescentes en México: Un nuevo marco de análisis para la evaluación y diseño de políticas. Papeles de la Población 2005;45:177-219. Visitado Enero 20 de 2011. Disponible en: <http://www.redalyc.org/redalyc/pdf/112/11204508.pdf>
11. Langer Ana. El embarazo no deseado: impacto sobre la salud y la sociedad en América Latina y el Caribe. Rev Panam Salud Publica 2002;11:192-205.
12. Tavera L. Contribución de las adolescentes a la muerte materna en el Perú. Ginecol Obstet Perú 2004;50:111-22.

13. Lezcano SA, Vallejos MS, Sodero H. Caracterización del recién nacido en madres adolescentes. *Revista de Posgrado de la VI Cátedra de Medicina* 2005;149:6-8.
 14. Donoso E. Embarazo adolescente: un problema país. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2008;73:291-2.
 15. Donoso E. Aumento de la natalidad en Chile: ¿cambio demográfico deseable? *Rev Chil Obstet Ginecol* 2009;74:133-4.
 16. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287:2114-9.
 17. Pick S, Givaudan M, Saldívar-Garduño A. La importancia de los factores psicosociales en la educación sexual de los adolescentes. *Perinatol Reprod Hum* 1996;10:143-50.
 18. García I, Ávila E, Lorenzo A, Lara M. Conocimientos de los adolescentes sobre aspectos de la sexualidad. *Rev Cubana Pediatr* 2002;74(4).
 19. Alba LH. Salud de la adolescencia en Colombia: bases para una medicina de prevención. *Univ Méd Bogotá (Colombia)* 2010;51:29-42.
 20. Schutt-Aine J, Maddaleno M. (2003). Salud sexual y desarrollo de adolescentes y jóvenes en las Américas: Implicaciones en programas y políticas. (sitio en Internet). OPS, Washington, DC. Visitado Enero 20 de 2011. Disponible: www.paho.org/Spanish/HPP/HPF/ADOL/SSRA.pdf.
 21. García R, Cortés A, Vila L, Hernández M, Mesquia A. Comportamiento sexual y uso del preservativo en adolescentes y jóvenes de un área de salud. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2006;22(1). Visitado Enero 20 de 2011. Disponible en: bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol22_1_06/mgi03106.pdf
 22. Consejo Nacional de Población (CONAPO). Estimaciones del CONAPO con base en Encuesta Nacional de Fecundidad y Salud 1987, Encuesta Nacional de Salud Reproductiva 2003 y Encuesta Nacional de la Dinámica Demográfica 2006 y 2009. Visitado Enero 20 de 2011. Disponible en: www.conapo.gob.mx/publicaciones/CuaTec/pdf/tendenciasfecun.pdf.
 23. Colin Y, Villagómez P. Evolución de la maternidad adolescente en México, 1974-2009. La situación demográfica en México 2010. Pag 37-53. Visitado Enero 20 de 2011. Disponible en: <http://www.conapo.gob.mx/publicaciones/sdm/sdm2010/03.pdf>
 24. Datta SD, Koutsky LA, Ratelle S, Unger ER, Shlay J, McClain T, et al. Human papillomavirus infection and cervical cytology in women screened for cervical cancer in the United States, 2003-2005. *Ann Intern Med* 2008;148:493-500.
 25. Peto J, Gilham C, Deacon J, Taylor C, Evans C, Binns W, et al. Cervical HPV infection and neoplasia in a large population-based prospective study: the Manchester cohort. *Br J Cancer* 2004;91:942-53.
 26. Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001;357:1831-6.
-

Trabajos Originales

Concordancia entre histología pre, intra y postoperatoria en cáncer de endometrio

Felipe Serman V.¹, María Elena Sánchez A.¹, Bárbara Barrientos F.², Bárbara Saldaña G.³, Javier Trullen S.^a, Daniela Burky A.^a, Paula Calvo S.^a, Maritza Matus I.^b, Roderick Walton L.⁴

¹ Unidad de Ginecología Oncológica, ² Servicio de Anatomía Patológica, ³ Servicio de Radioterapia, Hospital de Carabineros de Chile. ⁴ Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Santiago.

^a Alumnos, Escuela de Medicina, Universidad Mayor. ^b Matrona.

RESUMEN

Antecedentes: En pacientes con cáncer de endometrio se discute la concordancia entre biopsia pre e intraoperatoria versus la definitiva, en grado de diferenciación, tipo histológico y profundidad de mioinvasión. **Método:** Se determinó sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de: grado de diferenciación bien diferenciado y tipo histológico sólo endometriode en biopsia preoperatoria; y grado de diferenciación bien diferenciado, tipo histológico sólo endometriode y profundidad de mioinvasión menor o igual a la mitad interna del miometrio, en biopsia intraoperatoria, para resultados similares en biopsia definitiva en serie clínica de pacientes con cáncer de endometrio clínicamente limitado al útero sometidas a tratamiento quirúrgico primario. **Resultados:** Biopsia preoperatoria: grado de diferenciación bien diferenciado S: 100%, E: 77,8%, VPP: 78,9% y VPN: 100%. Tipo histológico sólo endometriode S: 86,4%, E: 33,3%, VPP: 86,4% y VPN: 33,3%, para resultado similar en biopsia definitiva. Biopsia intraoperatoria: grado de diferenciación bien diferenciado S: 91,7%, E: 94,4%, VPP: 91,7% y VPN: 100%. Tipo histológico sólo endometriode S: 95,7%, E: 77,8%, VPP: 95,7% y VPN: 70%. Profundidad de mioinvasión menor o igual a mitad interna del miometrio S: 95,2%, E: 30%, VPP: 74,1% y VPN: 75%, para resultado similar en la biopsia definitiva. **Conclusión:** No hubo concordancia absoluta de grado de diferenciación bien diferenciado entre biopsia preoperatoria y biopsia definitiva, ni de grado de diferenciación bien diferenciado ni tipo histológico sólo endometriode entre biopsia intraoperatoria y biopsia definitiva, por lo que se recomienda etapificación quirúrgica independiente de los resultados de las biopsias pre e intra operatoria.

PALABRAS CLAVE: *Cáncer de endometrio, precisión de la biopsia, etapificación quirúrgica*

SUMMARY

Background: Among patients with endometrial cancer there is discussion about concordance between pre and intraoperative biopsy and the definitive one, for differentiation grade, histologic type and depth of myoinvasion. **Method:** To determinate sensibility (S), specificity (Sp), positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of: good differentiated differentiation grade and only endometrioid histologic type on preoperative biopsy, and good differentiated differentiation grade, only endometrioid histologic type and inner half of the myometrium or less myoinvasion depth on intraoperative biopsy, for similar result on definitive biopsy in a clinical cohort of patients with endometrial cancer clinically limited to uterus treated with primary surgery. **Results:** Preoperative biopsy: good differentiated differentiation grade S: 100%, Sp: 77.8%,

PPV: 78.9% and NPV: 100%. Only endometrioid histologic type S: 86.4%, Sp: 33.3%, PPV 86.4% and NPV 33.3%, for similar result on definitive biopsy. Intraoperative biopsy: Good differentiated differentiation grade S: 91.7%, Sp: 94.4%, PPV: 91.7% and NPV 100%. Only endometrioid histologic type S: 95.7%, Sp 77.8%, PPV 95.7% and NPV 70%. Inner half of the myometrium or less myoinvasion depth S: 95.2%, Sp 30%, PPV 74.1% and NPV 75%, for similar result on definitive biopsy. *Conclusion:* There wasn't absolute concordance of good differentiated differentiation grade between preoperative and definitive biopsy. Also there weren't absolute concordance of neither good differentiated differentiation grade, nor only endometrioid histologic type, between intraoperative and definitive biopsy, for that it is recommended surgical staging, independent of results of pre and intraoperative biopsies.

KEY WORDS: ***Endometrial cancer, biopsy accuracy, surgical staging***

INTRODUCCIÓN

Existe evidencia que revela que en pacientes con cáncer de endometrio clínicamente limitado al útero, y sometidas a tratamiento quirúrgico primario, no existe concordancia absoluta entre el grado de diferenciación (G) del tejido tumoral obtenido preoperatoriamente por legrado uterino o por biopsia endometrial ambulatoria, y el G del tumor uterino determinado en la biopsia definitiva, ni entre el tipo histológico (TH) del tejido tumoral obtenido preoperatoriamente por legrado uterino o por biopsia endometrial ambulatoria, y el TH del tumor presente en el útero en la biopsia definitiva. Además, existe evidencia de que tampoco hay concordancia absoluta entre el G del tumor determinado en la biopsia intraoperatoria y el G del tumor determinado en la biopsia definitiva, ni entre el TH del tumor determinado en la biopsia intraoperatoria y el TH del tumor determinado en la biopsia definitiva. Tampoco entre la profundidad de mioinvasión (PMI) del tumor determinada en la biopsia intraoperatoria y la PMI del tumor determinada en la biopsia definitiva (1-5). Se ha considerado que en pacientes con cáncer de endometrio clínicamente limitado al útero, bien diferenciado (G1), de tipo histológico endometriode, y con profundidad de mioinvasión de hasta la mitad interna del miometrio, existiría baja incidencia de diseminación linfonodal, por lo que bastaría con la constatación de estos parámetros en la biopsia intraoperatoria según algunos autores (6,7), para abstenerse de realizar la etapificación quirúrgica completa, cuyo componente esencial es la linfadenectomía pélvica y aórtica.

Desde la aparición en nuestro medio de la recomendación de usar la biopsia por congelación para decidir si realizar o no etapificación quirúrgica completa en pacientes con tratamiento quirúrgico primario por cáncer de endometrio (6), se inició este abordaje en nuestro Servicio, cuya evaluación es

motivo del presente trabajo.

El objetivo de este estudio es determinar en pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio clínicamente limitado al útero:

- la concordancia del grado de diferenciación y tipo histológico tumoral entre la histopatología preoperatoria y el estudio histopatológico definitivo del útero.
- la concordancia del grado de diferenciación, tipo histológico y profundidad de mioinvasión tumoral entre la biopsia intraoperatoria y el estudio histopatológico definitivo del útero.

MATERIAL Y MÉTODO

Construcción de base de datos de 92 pacientes en quienes se realizó tratamiento quirúrgico primario por cáncer de endometrio clínicamente limitado al útero, en la Unidad de Ginecología Oncológica del Hospital de Carabineros de Chile, entre 1991 y 2010. Se consignaron las siguientes variables:

- En la biopsia preoperatoria:* a) tipo histológico (TH), b) grado de diferenciación (G) en las pacientes con tipo histológico endometriode.
- En la biopsia intraoperatoria (cuando ésta fue realizada):* a) TH, b) G en las pacientes con TH endometriode. c) Profundidad de la mioinvasión (PMI) en las pacientes con TH endometriode.
- En la biopsia definitiva:* idem a, b y c.

Se define como biopsia definitiva la evaluación anátomo-patológica final en el espécimen de la histerectomía (estudio histopatológico definitivo del útero).

Determinación de la concordancia entre los siguientes parámetros:

- G pre y postoperatorio e intra y postoperatorio en pacientes con TH endometriode.
- TH pre y postoperatorio e intra y postoperatorio.
- Profundidad de mioinvasión (PMI) en la biopsia intraoperatoria y en la biopsia definitiva en las pa-

cientes con TH endometriode mediante: cálculo de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN), según fórmulas de Altman (8,9) de:

a) G1 y TH sólo endometriode preoperatorios (PO) para resultado similar en biopsia definitiva (BD).

b) G1, TH sólo endometriode y PMI menor o igual a la mitad interna del miometrio y de biopsia intraoperatoria (BIO) para resultado similar en biopsia definitiva (BD) (en pacientes en quienes se realizó biopsia intraoperatoria).

Para a) y b) se definió verdaderos positivos y verdaderos negativos sólo cuando el G y TH de la biopsia preoperatoria (a) coincidían con los de la biopsia definitiva, y sólo cuando G, TH y PMI de la biopsia intraoperatoria coincidían con los de la biopsia definitiva (b). De otra manera, los casos fueron definidos como falsos positivos y falsos negativos de G preoperatorio, TH preoperatorio, G de biopsia intraoperatoria, TH de biopsia intraoperatoria, o PMI de biopsia intraoperatoria.

Se analizó la significancia estadística de las diferencias entre los valores de los parámetros referidos entre biopsia pre e intraoperatoria versus definitiva mediante test de ji cuadrado (χ^2) con corrección de Yates.

RESULTADOS

De las 92 pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio que recibieron tratamiento quirúrgico primario, en 48 el tipo histológico en la biopsia definitiva fue sólo endometriode. En 33 de ellas se tuvo información del G preoperatorio. En 19 de ellas el G de la biopsia preoperatoria fue G1, mientras que en la biopsia definitiva, sólo en 15 de éstas el G fue G1 (Tabla I). El grado de diferenciación G1 en biopsia preoperatoria tuvo una sensibilidad de 100%, especificidad de 77,8%, VPP de 78,9% y VPN de 100% para G1 en biopsia definitiva (Tabla II).

Tabla I
RESULTADOS DE GRADO TUMORAL POR BIOPSIA PREOPERATORIA Y BIOPSIA DEFINITIVA

	G1 en BD	G > 1 en BD
G1PO	15	4
G > 1 PO	0	14

G: grado diferenciación. PO: biopsia preoperatoria. BD: biopsia definitiva. $\chi^2= 16,33$; $p<0,0001$

Tabla II
S, E, VPP Y VPN DE DISTINTOS PARÁMETROS HISTOLÓGICOS PRE E INTRAOPERATORIOS PARA RESULTADO SIMILAR EN HISTOLOGÍA UTERINA DEFINITIVA EN CÁNCER DE ENDOMETRIO

	S%	E%	VPP%	VPN%
G1PO	100	77,8	78,9	100
THSEPO	86,4	33,3	86,4	33,3
G1IO	91,7	94,4	91,7	100
THSEIO	93,8	77,8	95,7	70,0
PMI \leq MIO	95,2	30,0	74,1	75,0

G1PO: G1 en biopsia preoperatoria. THSEPO: tipo histológico sólo endometriode en biopsia preoperatoria. G1IO: G1 en biopsia intraoperatoria. THSEIO: tipo histológico sólo endometriode en biopsia intraoperatoria. PMI \leq MIO: profundidad de mioinvasión \leq a la mitad interna del miometrio en biopsia intraoperatoria. S: sensibilidad. E: especificidad. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo.

De las 92 pacientes, en 53 hubo información del tipo histológico preoperatorio. De las 44 pacientes en que el tipo histológico fue sólo endometriode en la biopsia preoperatoria, sólo en 38 de ellas se mantuvo este tipo histológico exclusivo en la biopsia definitiva (Tabla III). El tipo histológico sólo endometriode, en biopsia preoperatoria tuvo sensibilidad de 86,4%, especificidad de 33,3%, VPP de 86,4% y VPN de 33,3% para tipo histológico similar en biopsia definitiva (Tabla II).

Tabla III
RESULTADOS DE TIPO HISTOLÓGICO POR BIOPSIA PREOPERATORIO Y BIOPSIA DEFINITIVA

	TH sólo endometriode en BD	TH no endometriode en BD
TH sólo endometriode en PO	38	6
TH no endometriode en PO	6 1 mucinoso 1 células claras 2 mixtos 2 indiferenciados	3 1 seroso papilar 1 células claras 1 mixto

TH: tipo histológico. PO: biopsia preoperatoria. BD: biopsia definitiva. $\chi^2= 0,90$; $p=0,3437$

En 57 pacientes hubo biopsia uterina intraoperatoria. Se consignó el G en 29 de ellas con tipo histológico endometriode. De éstas, en 12 el G fue G1, y en 11 el G fue >1. En la biopsia definitiva, de las G1 en la biopsia intraoperatoria, en 11 se mantuvo este grado de diferenciación (Tabla IV). Las pacientes G1 en biopsia intraoperatoria tuvieron una sensibilidad de 91,7%, especificidad de 94,4%, VPP de 91,7% y VPN de 100% para G1 en biopsia definitiva (Tabla II).

Tabla IV
RESULTADOS DE GRADO TUMORAL POR BIOPSIA INTRAOPERATORIA Y BIOPSIA DEFINITIVA

	G1 en BD	G > 1 en BD
G1 en BIO	11	1
G > 1 en BIO	0	17

G: grado diferenciación. BIO: biopsia intraoperatoria. BD: biopsia definitiva. $\chi^2= 21,36$; $p<0,00001$

En 57 pacientes se consignó el tipo histológico en la biopsia intraoperatoria. En 47 de ellas, éste fue sólo endometriode. De éstas, en 45 se mantuvo el tipo histológico en la biopsia definitiva (Tabla V). El tipo histológico sólo endometriode en biopsia intraoperatoria tuvo sensibilidad de 93,8%, especificidad de 77,8%, VPP de 95,7% y VPN de 70% para tipo histológico sólo endometriode en biopsia definitiva (Tabla II).

En 31 pacientes con tipo histológico endometriode se consignó la PMI en la biopsia intraoperatoria. En 27 de ellas, ésta fue menor o igual a

Tabla V
TIPO HISTOLÓGICO SEGÚN BIOPSIA INTRAOPERATORIA Y BIOPSIA DEFINITIVA

	TH sólo endometriode en BD	TH no endometriode en BD
TH sólo endometriode en BIO	45	2
TH no endometriode en BIO	3	7

TH: tipo histológico. BIO: biopsia intraoperatoria. BD: biopsia definitiva. $\chi^2= 22,09$; $p<0,00001$.

la mitad interna del miometrio. Sin embargo, en la biopsia definitiva, sólo en 20 de ellas la profundidad de la mioinvasión fue menor o igual a la mitad interna del miometrio, invadiendo en las restantes 7 la mitad externa (Tabla VI). PMI menor o igual a la mitad interna del miometrio en la biopsia intraoperatoria tuvo sensibilidad de 95,2%, especificidad de 30%, VPP de 74,1% y VPN de 75% para profundidad de invasión menor o igual a la mitad interna del miometrio en la biopsia definitiva, en las pacientes con tipo histológico endometriode (Tabla II).

Tabla VI
PROFUNDIDAD DE MIOINVASIÓN SEGÚN BIOPSIA INTRAOPERATORIA Y BIOPSIA DEFINITIVA

	PMI ≤ a mitad interna del miometrio en BD	PMI > mitad interna del miometrio en BD
PMI ≤ a mitad interna del miometrio en BIO	20	7
PMI > mitad interna del miometrio en BIO	1	3

PMI: profundidad de mioinvasión. BIO: biopsia intraoperatoria. BD: biopsia definitiva. $\chi^2= 1,92$; $p<0,1656$.

DISCUSIÓN

En esta serie de pacientes con cáncer de endometrio clínicamente limitado al útero sometidas a tratamiento quirúrgico primario, se logró determinar sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los siguientes parámetros para resultado similar en el espécimen histopatológico definitivo: grado de diferenciación G1 en biopsia preoperatoria, tipo histológico sólo endometriode en biopsia preoperatoria, grado de diferenciación G1 en biopsia intraoperatoria, tipo histológico sólo endometriode en biopsia intraoperatoria, profundidad de mioinvasión menor o igual a la mitad interna del miometrio en biopsia intraoperatoria.

En nuestra casuística se observa que no hay concordancia absoluta entre grado de diferenciación bien diferenciado (G1) en la biopsia preoperatoria y G similar en la biopsia definitiva (S: 100%,

E: 77,8%, VPP: 78,9%, VPN: 100%) ($p < 0,0001$) ni entre G1 en la biopsia intraoperatoria y G1 en la biopsia definitiva (S: 91,7%, E: 94,4%, VPP: 91,7%, VPN: 100%) ($p < 0,00001$). Más importante aún, no existe concordancia absoluta en tipo histológico sólo endometriode entre la biopsia intraoperatoria y la biopsia definitiva (S: 93,8%, E: 77,8%, VPP: 95,7%, VPN: 70%) ($p < 0,00001$).

Estas diferencias alcanzaron significancia estadística en los siguientes parámetros: G1 en biopsia preoperatoria vs G similar en biopsia definitiva, G1 en biopsia intraoperatoria vs G1 en biopsia definitiva, y tipo histológico sólo endometriode en biopsia intraoperatoria vs tipo histológico sólo endometriode en biopsia definitiva.

En pacientes con cáncer de endometrio, la presencia de tipo histológico endometriode con grado de diferenciación mayor que 1, tipo histológico no endometriode, o profundidad de invasión mayor que la mitad interna del miometrio han demostrado en distintas series (4,10,11,12,13) incidencia significativa de enfermedad extrauterina microscópica, esencialmente a nivel linfonodal pélvico y lumboaórtico.

Es necesario considerar que los factores históricos de riesgo de compromiso linfonodal en cáncer de endometrio, de acuerdo a un trabajo fundamental del GOG (10), están estudiados en biopsia definitiva, no en biopsia por congelación. Además, un factor relevante para el riesgo de diseminación linfonodal, y para sobrevida, como lo es el compromiso microscópico de espacios linfovascuales (LVSI), habitualmente sólo es posible de determinar en forma confiable en biopsia definitiva, no así en biopsia por congelación (14). Se ha demostrado que en pacientes con cáncer de endometrio clínicamente limitado al útero, la etapificación quirúrgica completa permite dirigir el uso de tratamiento adyuvante y mejora la sobrevida (15-18).

Nuestros resultados son concordantes con lo demostrado por Frumowitz y cols (1), Ben Shachar y cols (4), Case y cols (5), Fotiou y cols (19), Wang y cols (20), Kumar y cols (21), y en nuestro medio por Puga y cols (2), que demuestran que los parámetros histopatológicos pre e intraoperatorios analizados en nuestro estudio en un porcentaje significativo son distintos en la biopsia definitiva, por lo que recomiendan taxativamente no utilizarlos para decidir si efectuar o no la etapificación quirúrgica completa en pacientes con cáncer de endometrio clínicamente limitado al útero.

En base a nuestros resultados, a los de varios autores (1,2,4,5,19-21), y a las recomendaciones de autores y autoridades internacionales y de nuestro medio (3,10,16,17,22-24), estimamos que no debiera usarse la información de la histología preo-

operatoria o de biopsia uterina intraoperatoria para decidir si efectuar o no la etapificación quirúrgica completa en pacientes con cáncer de endometrio.

CONCLUSIÓN

Producto del análisis de nuestros resultados y de los los numerosos autores citados que concuerdan con nuestros hallazgos (1-5,16,17,19-21), en nuestro servicio el protocolo de manejo de pacientes con cáncer de endometrio clínicamente limitado al útero, contempla actualmente realizar etapificación quirúrgica completa, a toda paciente que no presente comorbilidad que contraindique la cirugía.

REFERENCIAS

1. Frumovitz M, Singh DK, Meyer L, *et al.* Predictors of final histology in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95:463-8.
2. Puga M, Prado S, Garrido J, *et al.* Correlación entre biopsia contemporánea y diferida en cáncer de endometrio en el INC. Estudio preliminar. XXX Congreso Chileno de Obstetricia y Ginecología. 2005. C-031.
3. Puente R, Israel E, Guzmán S, *et al.* La linfadenectomía aórtica y pelviana en el carcinoma de endometrio. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1996;61:332-40.
4. Ben-Shachar I, Pavelka J, Cohn DE, *et al.* Surgical staging for patients presenting with grade 1 endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 2005;105:487-93.
5. Case AS, Roconni RP, Straughn JM Jr, *et al.* A prospective blinded evaluation of the accuracy of frozen section for the surgical management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2006;108:1375-9.
6. Rodríguez T, Yazigi R. Adenocarcinoma de endometrio. Etapa precoz y enfoque quirúrgico. *Rev Med Clin Condes* 2006;17:76-9.
7. Nuñez F, Puga O, Brañes J, *et al.* Abordaje laparoscópico en cáncer de endometrio. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2009;74:172-8.
8. Altman DG, Bland JM. Statistics Notes: Diagnostic tests 1: sensitivity and specificity. *BMJ* 1994;308:1552.
9. Altman DG, Bland JM. Statistics Notes: Diagnostic tests 2: predictive values. *BMJ* 1994;309:102.
10. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1987;60(8 suppl):2035-41.
11. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, *et al.* Relationship between surgical-pathologic risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991;40:55-65.
12. Larson DM, Connor GP, Broste SK, *et al.* Prognostic significance of gross myometrial invasión with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1996;88:394-8.
13. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, *et al.* Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol*

- 1984;63:825-32.
14. Inoue Y, Obata K, Abe K, *et al.* Prognostic significance of vascular invasion by endometrial carcinoma. *Cancer* 1996;78:1447-51.
 15. Chan JK, Kapp DS. Role of complete lymphadenectomy in endometrioid uterine cancer. *Lancet Oncol* 2007;8:831-41.
 16. Chan JK, Cheung MK, Huh WK, *et al.* Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: A study of 12,333 patients. *Cancer* 2006;107:1823-30.
 17. Chan JK, Sherman AE, Kapp DS, *et al.* Influence of gynecologic oncologists on the survival of patients with endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:832-8.
 18. Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, *et al.* Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clinical Oncology* 2005;23:3668-75.
 19. Fotiou S, Trimble EL, Papakonstantinou K, *et al.* Complete pelvic lymphadenectomy in patients with clinical early, grade I and II endometrioid corpus cancer. *Anti-cancer Res* 2009;29:2781-6.
 20. Wang XY, Pan ZM, Chen XD, *et al.* Accuracy of tumor grade by preoperative curettage and associated clinicopathologic factors in clinical stage I endometrioid adenocarcinoma. *Chinese Medical Journal* 2009;122(16):1843-6.
 21. Kumar S, Bandyopadhyay S, Semaan A, *et al.* The role of frozen section in surgical staging of low risk endometrial cancer. *PLoS ONE* 2011;6(9):e21912.
 22. Chalas E. Endometrial cancer: what is a clinician to do? *Obstet Gynecol* 2007;110:1222-3.
 23. ACOG Committee on Practice Bulletins. Management of endometrial cancer 2005;65:1-9.
 24. Kirby TO, Leath CA 3rd, Kilgore LC. Surgical staging in endometrial cancer. *Oncology (Williston Park)* 2006;20:45-50.
-

Trabajos Originales

Vitrificación ovocitaria para posponer fecundidad: experiencia de la Unidad de Medicina Reproductiva de Clínica Monteblanco

Juan Enrique Schwarze M. MSc^{1,2}, José Balmaceda R.¹, Begoña Arguello B.¹,
Claudia Almendra G.¹, Sonia Villa V.¹, Ricardo Pommer T.^{1,3}

¹ Unidad de Medicina Reproductiva de Clínica Monteblanco; ² Departamento Clínico de Obstetricia y Ginecología, Universidad de Santiago; ³ Instituto de Investigación Materno Infantil de la Universidad de Chile. Santiago, Chile.

RESUMEN

Antecedentes: Múltiples variables médicas y sociales han llevado al desarrollo de técnicas que permitan a la mujer posponer su fertilidad; dentro de ellas la vitrificación ovocitaria surge como una técnica relativamente sencilla y muy promisoría en este campo. *Objetivo:* Presentar la experiencia del Centro de Medicina Reproductiva de Clínica Monteblanco, en mujeres que han vitrificado sus ovocitos y posteriormente han intentado embarazarse con ellos. *Método:* Se revisaron todos los casos de vitrificación ovocitaria con posterior intento de embarazo, realizados desde el año 2007 a la fecha. *Resultados:* Del total de ciclos de vitrificación ovocitaria, 22 mujeres han intentado un embarazo posterior al procedimiento. La mediana de edad al momento de la vitrificación fue de 36 años. En 10 pacientes no hubo transferencia embrionaria, ya fuera por no fecundación (4 casos) o por detención del desarrollo embrionario (6 casos); 12 pacientes fueron transferidas, la mitad de ellas lograron embarazo. *Discusión:* En este trabajo se presenta la primera serie nacional de casos de vitrificación de óvulos con posterior intento de embarazo; 12 de 20 pacientes lograron ser transferidas y 6 de ellas lograron el embarazo. Las mujeres más jóvenes vitrificaron un mayor número de ovocitos, tuvieron más embriones y tuvieron una mayor posibilidad de lograr embarazo. *Conclusión:* Pese a que la vitrificación ovocitaria no es una solución definitiva a la postergación de la fertilidad, representa en estos casos una alternativa válida.

PALABRAS CLAVE: **Vitrificación ovocitaria, criopreservación ovocitaria, postergación de la fertilidad**

SUMMARY

Background: The postponement of pregnancy responds to several medical and social reasons. Oocyte vitrification is a relatively simple and promising technique for this purpose. *Objective:* To illustrate the experience at the Reproductive Medicina Unit of Monteblanco of cases of women who underwent oocyte vitrification and attempted later to get pregnant. *Methods:* We reviewed all cases of oocyte vitrification with later attempt of pregnancy since 2007. *Results:* In the studied period, 20 cycles of oocyte vitrification were registered, thereof 22 women attempted a pregnancy after that. Median age at vitrification was 36 years old. Ten patient did not underwent embryo transfer, either by fertilization failure (4 patients) or detention of embryonic development (6 patients). Six of 12 patients that underwent embryo transfer, achieved pregnancy. *Discussion:* We report the first series of vitrification cases with posterior attempt of pregnancy in Chile; 12

of 20 women underwent embryo transfer and 6 of them got pregnant. Young women had a more oocytes, embryos and a better chance to achieve pregnancy. *Conclusion:* Despite the fact that vitrification is not the final solution for today's postponement of fertility, it represents a useful alternative for these cases.

KEY WORDS: *Oocyte vitrification, oocyte cryopreservation, postponement of fertility*

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas las parejas de países desarrollados han variado sustancialmente su comportamiento reproductivo (1). Algunas parejas ven tener hijos como una competencia para otras aspiraciones de la mujer, el hombre y la pareja (2). Al mismo tiempo, muchas de ellas posponen la búsqueda de hijos, hasta conseguir una mejor situación económica. Es así, como la edad media al momento del primer hijo aumentó 2-4 años en muchos países desarrollados en los últimos 20-30 años (3). De este forma, las parejas no sólo desean tener menos hijos que sus predecesores, sino que además desean comenzar a tenerlos más tarde.

Esta situación también se presenta en Chile, aunque con una clara diferencia según el nivel socioeconómico de la mujer. Es así como mujeres de nivel socioeconómico alto, la edad promedio al momento del primer parto es significativamente mayor que en mujeres pertenecientes a segmento socioeconómico bajo y medio bajo. Esto se traduce en un aumento en la frecuencia de embarazos en mujeres mayores, y una disminución en el número de hijos por mujer (4). Lamentablemente, al buscar más tardíamente el embarazo disminuye la posibilidad de conseguirlo por la disminución en la tasa de fecundidad propia del aumento de la edad (5,6,7), y en el caso de lograr embarazo, existe un aumento en la frecuencia de abortos (8).

Una alternativa para paliar esta disminución de las posibilidades de embarazo con el aumento de edad, es el uso de ovocitos donados, que se asocia a una excelente tasa de embarazo independientemente de la edad de la receptora (9,10). Sin embargo, en algunos casos el uso de ovocitos donados no es aceptado por razones éticas o falta de acceso a centros que ofrezcan esta alternativa terapéutica (11).

Últimamente, se ha abierto otra posibilidad con la criopreservación de ovocitos (12,13). En los últimos años la criopreservación de ovocitos ha alcanzado resultados satisfactorios mediante la vitrificación de ellos, publicándose excelentes tasas de sobrevida, de fecundación y embarazo (14,15). Al criopreservar los ovocitos literalmente se "congela

en el tiempo" el potencial reproductivo y da la posibilidad de conseguir un embarazo sano cuando la mujer así lo desee. Recientemente publicamos el primer caso de embarazo en Chile tras la transferencia de embriones, producto de la fecundación de ovocitos vitrificados, por lo que comenzamos a ofrecer la posibilidad de este procedimiento a mujeres que desean posponer su fecundidad (16). En el presente reporte presentamos nuestra experiencia en casos de mujeres que han decidido vitrificar ovocitos para postergar fertilidad y luego han vuelto para buscar embarazo.

PACIENTES Y MÉTODO

Se revisaron todos los casos de vitrificación de ovocitos realizados desde 2007 en la Unidad de Medicina Reproductiva de Clínica Monteblando, en los que la paciente haya vuelto con el deseo de lograr embarazo.

Hiperestimulación ovárica y culdocentesis. Al segundo o tercer día de menstruación se estimuló con una combinación de FSH recombinante (Puregon, MSD) y urinaria (Menopur, Ferring), en dosis de acuerdo al peso y reserva ovárica de la mujer. Para suprimir la secreción endógena de LH se agregó, desde el sexto día de estimulación, la administración diaria de 0,25 mg de Ganirelix (Orgalutran, MSD), un antagonista de GnRH. El desarrollo folicular fue monitorizado mediante ecografía transvaginal seriada. Una vez que al menos dos folículos alcanzaron un diámetro promedio de 17 mm se indujo la maduración final de los ovocitos mediante la administración subcutánea de HCG recombinante (Ovidrell, Merck-Serono); 35-37 horas después, se recuperaron los ovocitos mediante aspiración bajo guía ecográfica con anestesia general.

Vitrificación. El protocolo utilizado fue publicado por Kuwayama y cols en el 2005 (17,18). Según este protocolo, después de 2 horas de cultivo in vitro, los ovocitos fueron desnudados de las células de la granulosa con 80 U/ml de hialurodinasa (SAGE IVF Inc.). Luego fueron expuestos gradualmente a una solución de equilibrio con 7,5% de EG y 7,5% de DMSO, seguido por una rápida exposición a la solución de vitrificación, con 15% de EG, 15% de

DMSO y 0,5 M sacarosa. Tras 1 minuto de exposición a esta solución, hasta 2 ovocitos fueron cargados en un contenedor con 0,1 µl de volumen de carga y sumergidos rápidamente en nitrógeno líquido. Una vez dentro del nitrógeno, se cubrió con una tapa protectora. Finalmente, los contenedores fueron almacenados en un tanque de almacenamiento con nitrógeno líquido.

Desvitrificación, inseminación y transferencia embrionaria. Los contenedores desvitrificados fueron traspasados desde el tanque de almacenamiento a una caja de poliestireno con nitrógeno líquido, sacando previamente la tapa protectora. Luego, el extremo se sumergió por 1 minuto en una solución de descongelación con sacarosa 1,0 M a 37°C. A continuación, los ovocitos fueron expuestos por 3 minutos a una solución de sacarosa 0,5 M, seguido de 2 pasos por 5 minutos por una solución de lavado. Finalmente, los ovocitos fueron traspasados a una cápsula con medio de cultivo equilibrado e incubados hasta su microinyección, 2 horas después. Los embriones obtenidos fueron cultivados hasta su transferencia, en estadio de ocho células, transvaginal con un catéter ultrasuave, bajo visión ecográfica.

Preparación endometrial. Para preparar el endometrio cuando las pacientes volvieron en busca de embarazo, se administró estradiol oral hasta conseguir un grosor endometrial bajo visión ultrasonográfica de 9 mm. En ese momento se agregó progesterona diaria por vía vaginal. El suplemento exógeno de estradiol y progesterona duró hasta completar el primer trimestre de embarazo, cuando la placenta comienza la síntesis en cantidad adecuada de estos esteroides.

RESULTADOS

Desde 2007 se han realizado 20 ciclos de vitrificación de ovocitos, 22 de las mujeres han vuelto por busca de embarazo, cuyos datos son incluidos en el presente reporte.

La Tabla I muestra las principales características demográficas del grupo de estudio. La edad al momento de la vitrificación presentó una mediana de 36 años, valor que subió a 37 años al momento de la desvitrificación. La mediana del número de ovocitos criopreservados fue de 20. En 10 casos no se pudo transferir embriones ya sea porque los ovocitos no fecundaron (4 casos) o se detuvo el desarrollo embrionario (6 casos). De los 12 casos con transferencia embrionaria, se embarazó la mitad de las pacientes.

Tabla I
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LAS PACIENTES QUE DECIDIERON VITRIFICAR OVOCITOS POR RAZONES SOCIALES Y QUE VOLVIERON EN BUSCA DE EMBARAZO

Características	Mediana (rango)
Edad (años) al momento de la vitrificación	36 (26-45)
Edad (años) al momento de la desvitrificación	37 (26-45)
Número de ovocitos vitrificados	8 (2-23)
Número de ovocitos desvitrificados	4 (1-15)
Número de ovocitos inyectados	3 (0-11)
Número de ovocitos fecundados	2 (0-9)
Pacientes con transferencia embrionaria	12/22
Pacientes con embarazo	6/12

En la Tabla II, se muestra las características de las 12 pacientes a las que se les pudo transferir embriones (la mitad de ellas logró embarazo), y 8 pacientes en las que no se logró transferir los embriones. El grupo de mujeres a la que se logró transferir embriones era más joven y vitrificaron más ovocitos. Algo parecido se aprecia dentro del grupo de mujeres a las que se les transfirió embriones, al comparar a las que embarazaron con las que no embarazaron. El grupo de mujeres con embarazo tendió a criopreservar a edades más tempranas y criopreservó más ovocitos.

Las características individuales de las pacientes que lograron embarazo se muestra en la Tabla III. Especialmente ejemplificados son los casos 4 y 5, que se transfirieron embriones cuando tenían más de 40 años, periodo de la historia reproductiva con una franca declinación en la fecundidad femenina.

DISCUSIÓN

En esta comunicación presentamos la primera serie nacional de pacientes que criopreservaron óvulos por razones sociales, y que volvieron en busca de embarazo. Encontramos que 12 de 20 pacientes lograron transferir embriones, consiguiendo embarazo en la mitad de ellas. Como era de esperar, en esta serie de casos las mujeres más jóvenes lograron criopreservar más ovocitos y tuvieron más embriones, con lo que aumentó la posibilidad de que al menos uno de ellos lograra implantar.

Tabla II
CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES QUE LOGRARON Y NO LOGRARON EMBARAZO LUEGO DE LA DESVITRIFICACIÓN DE OVOCITOS, VITRIFICADOS INICIALMENTE POR RAZONES SOCIALES

Característica	Con transferencia embrionaria		Sin transferencia embrionaria (n=8)
	Con embarazo (n=6)	Sin embarazo (n=6)	
Edad al momento de la vitrificación	34 (26-39)	36 (29-42)	39 (33-45)
Edad al momento de la desvitrificación	35 (26-42)	37 (29-45)	41 (33-45)
Número de ovocitos vitrificados	11 (2-23)	9 (4-10)	6 (2-9)
Número de ovocitos desvitrificados	10 (2-15)	4 (3-6)	4 (1-7)
Número de ovocitos inyectados	8 (2-11)	3 (3-5)	2 (0-6)
Número de ovocitos fecundados	6 (2-9)	3 (2-3)	1 (0-3)

Tabla III
CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES QUE LOGRARON EMBARAZO

Caso	Edad al momento de la vitrificación	Número de ovocitos vitrificados	Edad al momento de la desvitrificación	Fecundación *	Número de embriones transferidos	Día de la transferencia embrionaria	Sacos gestacionales
1	26	12	26	2 / 3	2	3	1
2	30	2	32	2 / 2	2	5	1
3	37	9	37	7 / 9	2	3	1
4	39	12	42	9 / 11	2	3	1
5	37	10	41	8 / 8	2	5	1
6	29	23	30	5 / 7	2	3	1

* número de ovocitos fecundados/número de ovocitos inyectados.

Al analizar los casos en que se logró embarazo, llama la atención pacientes que criopreservaron embriones después de los 35 años, y volvieron a buscar embarazo cuando ya tenían más de 40 años, es decir cuando la fecundidad natural ha disminuido ostensiblemente. Si bien estas pacientes no son precisamente infértiles, ya que no se han expuesto a embarazo, la fecundidad propia de la edad es baja, por lo que probablemente la vitrificación ovocitaria permitió prolongar su fecundidad (19).

La criopreservación de ovocitos es una especie de cuenta de ahorro para fecundidad futura, pero al igual que cualquier otra técnica médica en general y de reproducción asistida en particular, no es completamente eficiente (8). Por lo tanto, no es una solución definitiva para el problema de postergación de la maternidad. Otras medidas políticas y sociales deben suplir este problema. Sin embargo, estudios realiza-

dos en países industrializados (20), concluyen que una significativa proporción de la población femenina consideraría la preservación de su fecundidad por medio de la vitrificación de ovocitos.

Si bien la recomendación es que el proceso se realice antes de los 35 años, nuestra serie demuestra que si es posible conseguir embarazo cuando la vitrificación de ovocitos se hace después de los 39 años, lo que concuerda con la experiencia de otros autores (21). En parte esto se podría explicar en que estas mujeres no son infértiles per sé, ya que no han estado expuestas al riesgo de embarazo, por lo que los paradigmas a los que estamos habituados en reproducción asistida, pueden que no sean aplicables en estos casos en particular. Confiamos en que nuevas series publicadas por otros centros nos permitan obtener más información para orientar a nuestras pacientes.

REFERENCIAS

1. Baird DT, Collins J, Egozcue J, Evers LH, Gianaroli L, Leridon H, *et al.* Fertility and ageing. *Hum Reprod Update* 2005;11:261-76.
2. Verhoef R, Van De Kaa DJ. Population registers and population statistics. *Popul Index* 1987;53:633-42.
3. Sobotka T, Skirbekk V, Philipov D. Economic recession and fertility in the developed world. *Popul Dev Rev* 2011;37:267-306.
4. Fuentes A, Jesam C, Devoto L, Angarita B, Galleguillos A, Torres A, Mackenna A. [Association between motherhood postponement and socioeconomic status]. *Rev Med Chil* 2010;138:1240-5.
5. Gurtcheff SE, Klein NA. Diminished ovarian reserve and infertility. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54:666-74.
6. Younis JS. Ovarian aging: latest thoughts on assessment and management. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011;23:427-34.
7. Liu K, Case A. Advanced reproductive age and fertility. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33:1165-75.
8. Lockwood GM. Social egg freezing: the prospect of reproductive 'immortality' or a dangerous delusion? *Reprod Biomed Online* 2011;23:334-40.
9. Borini A, Suriano R, Barberi M, Dal Prato L, Bulletti C. Oocyte donation programs: strategy for improving results. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1221:27-31.
10. Oyesanya OA, Olufowobi O, Ross W, Sharif K, Afnan M. Prognosis of oocyte donation cycles: a prospective comparison of the in vitro fertilization-embryo transfer cycles of recipients who used shared oocytes versus those who used altruistic donors. *Fertil Steril* 2009;92:930-6.
11. Klein JU, Sauer MV. Ethics in egg donation: past, present, and future. *Semin Reprod Med* 2010;28:322-8.
12. Chang CC, Shapiro DB, Bernal DP, Wright G, Kort HI, Nagy ZP. Human oocyte vitrification: in-vivo and in-vitro maturation outcomes. *Reprod Biomed Online* 2008;17:684-8.
13. Cobo A, Bellver J, Domingo J, Pérez S, Crespo J, Pellicer A, Remohí J. New options in assisted reproduction technology: the Cryotop method of oocyte vitrification. *Reprod Biomed Online* 2008;17:68-72.
14. Molloy D, Hall BA, Ilbery M, Irving J, Harrison KL. Oocyte freezing: timely reproductive insurance? *Med J Aust* 2009;190:247-9.
15. Rienzi L, Cobo A, Paffoni A, Scarduelli C, Capalbo A, Vajta G, *et al.* Consistent and predictable delivery rates after oocyte vitrification: an observational longitudinal cohort multicentric study. *Hum Reprod* 2012;27:1606-12.
16. Pommer R, Jeria F, Arguello B, Villa S, Balmaceda J, Schwarze E. [Live birth after the transfer of embryos obtained by fertilization of vitrified oocytes: Report of one case]. *Rev Med Chil* 2011;139:920-3.
17. Kuwayama M, Vajta G, Kato O, Leibo SP. Highly efficient vitrification method for cryopreservation of human oocytes. *Reprod Biomed Online* 2005;11:300-8.
18. Kuwayama M, Vajta G, Ieda S, Kato O. Comparison of open and closed methods for vitrification of human embryos and the elimination of potential contamination. *Reprod Biomed Online* 2005;11:608-14.
19. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, *et al.* International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Fertil Steril* 2009;92:1520-4.
20. Stoop D, Nekkebroeck J, Devroey P. A survey on the intentions and attitudes towards oocyte cryopreservation for non-medical reasons among women of reproductive age. *Hum Reprod* 2011;26:655-61.
21. Mertes H, Pennings G. Social egg freezing: for better, not for worse. *Reprod Biomed Online* 2011;23:824-9.

Casos Clínicos

Metástasis óseas múltiples de cáncer de mama. Papel del CA 15.3 y respuesta a la hormonoterapia

Nayara López C.¹, Natividad Ramón G.², José Ignacio Sánchez M.², Javier De Santiago G.¹

¹Servicio de Ginecología, ²Sección de Patología Mamaria, Hospital Universitario La Paz. Madrid, España.

RESUMEN

Las metástasis óseas suponen el 65-75% de casos de cáncer de mama avanzado. Los marcadores tumorales (CA 15.3, CEA) son útiles en el seguimiento de las pacientes y en la valoración de la respuesta al tratamiento. En el cáncer de mama metastásico de bajo grado, el tratamiento hormonal es la opción terapéutica más acertada debido a la baja toxicidad y alta probabilidad de respuesta generalmente de larga duración a la que se asocia. Se presenta el caso de una paciente con cáncer de mama tratado con cirugía, quimioterapia y radioterapia, asintomática durante el seguimiento y en la que metástasis óseas múltiples son detectadas a partir de una elevación del marcador CA 15.3. La hormonoterapia es el tratamiento pautado inicialmente con buena respuesta y tolerancia. Dicho tratamiento logra estabilizar las lesiones óseas durante 7 años y es precisamente al suspenderlo cuando aparecen nuevas lesiones también a nivel óseo detectadas de nuevo ante un incremento del marcador CA 15.3. La terapia hormonal pautada de nuevo vuelve a conseguir estabilizar las lesiones.

PALABRAS CLAVE: *Cáncer de mama, metástasis óseas, marcador tumoral CA 15.3, hormonoterapia*

SUMMARY

Bone metastases are involved in a 65-75% of advanced metastatic breast cancer cases. Tumoral markers (CEA, CA 15.3) are useful in the follow-up and evaluation of response to treatment. Hormonal therapy is the optimal treatment option in low grade metastatic breast cancer due to low toxicity and general long term good response. We present a breast cancer case treated with surgery, chemotherapy and radiotherapy. The patient was asymptomatic during the follow-up and multiple bone metastases were diagnosed as a result of an increased CA 15.3 marker found. Hormone therapy was the recommended initial treatment with good response and tolerance. Bone lesions remained stabilized for 7 years but after treatment suspension new bone lesions appeared. CA 15.3 marker had increased again. Reintroduction of hormonal therapy achieved again the stabilization of the lesions.

KEY WORDS: *Breast carcinoma, bone metastasis, CA 15.3 tumoral marker, hormonal therapy*

INTRODUCCIÓN

Alrededor del 90% de los pacientes con cáncer mueren de metástasis (1). El hueso es el tejido diana de metástasis en el 65-75% de los casos de cáncer de mama, en los cuales la mediana de supervivencia se estima de 24 a 36 meses (2). Las metástasis óseas pueden ser osteolíticas u osteoblásticas siendo más prevalentes las primeras y presentando a veces ambas características. Las consecuencias de las metástasis óseas incluyen dolores refractarios a analgésicos convencionales, osteólisis que puede conllevar compresión medular, fracturas patológicas y trastornos metabólicos.

Por un lado, esta avidez por el tejido óseo se explica por la irrigación propia de los huesos donde resulta fácil que las células queden retenidas en los sinusoides vasculares (3), y por otro lado, los huesos albergan gran variedad de tipos celulares y un medio rico en factores de crecimiento, citoquinas y quimoquinas que, además de la atracción que ejercen sobre las células, constituyen un medio adecuado para el crecimiento celular (4). El propio tejido óseo constituye un almacén de diversos factores de crecimiento como IGF-1, FGF, PDGF y TGF- β (5). Determinadas citoquinas (MCP-1, MIG, VEGF) pueden manipular el microambiente óseo para facilitar la colonización celular cancerígena (6).

Las pruebas de imagen empleadas en el diagnóstico de metástasis óseas incluyen radiografías simples, gammagrafía ósea, resonancia magnética nuclear (RMN), tomografía axial computarizada (TAC) y tomografía por emisión de positrones (PET). La gammagrafía presenta la ventaja de conseguir una imagen esquelética total, pero se ve limitada por la frecuencia de falsos positivos debidos a la activación de áreas osteoblásticas inducidas por diversas enfermedades benignas. La RMN, TAC o PET, por su elevado coste, se utilizan ante dudas en el diagnóstico.

La hormonoterapia, los bifosfonatos, la radioterapia y la cirugía son las herramientas terapéuticas más relevantes en el abordaje de las metástasis óseas. En el cáncer de mama metastásico de bajo grado, el tratamiento hormonal es la opción terapéutica más acertada debido a la baja toxicidad y a la alta probabilidad de respuesta generalmente de larga duración a la que se asocia. La radioterapia y la cirugía ortopédica-traumatológica presentan beneficios en la disminución de los síntomas y en la mejora de la calidad de vida.

Caso clínico

Se presenta el caso de una paciente de 44

años que acude a consultas de patología mamaria tras palparse un nódulo en la mama izquierda 3 años atrás. No refiere ningún antecedente personal ni familiar de interés. En la exploración, se aprecia un tumor de 3,0 x 3,5 cm en cuadrante infero externo de la mama izquierda que provoca retracción cutánea, palpándose una adenopatía axilar homolateral de 1 cm, sin otros hallazgos relevantes.

Se realiza cuadrantectomía más linfadenectomía axilar como tratamiento inicial. El resultado anatomopatológico es de carcinoma de mama pobremente diferenciado con infiltración perineural y permeación vascular. Los receptores de estrógenos y progesterona son positivos. Existe metástasis en 9 de los 10 ganglios axilares aislados. Ante estos resultados, se completa el tratamiento con radioterapia y quimioterapia con 6 ciclos de Ciclofosfamida-Metotrexate-Fluorouracilo, finalizando el mismo a los 6 meses de la cirugía.

En la Unidad de Patología Mamaria se realiza seguimiento semestral los cinco primeros años con anamnesis, exploración física y analítica (hemograma, coagulación, bioquímica y marcadores tumorales CEA y CA 15.3), mamografía anual y densitometría ósea bianual en caso de hormonoterapia con inhibidores de la aromatasa. Posteriormente, el control se efectúa anualmente con las mismas medidas.

En esta paciente, durante 5 años los controles posteriores permanecen sin evidencia de enfermedad, con el marcador CA 15.3 y CEA en límites normales. Sólo destaca en la exploración un nódulo de 0,5 x 1 cm en la mama izquierda a los 2 años. La PAAF (punción aspiración con aguja fina) de dicha lesión informa de tejido fibroadiposo y se mantiene estable en exploraciones posteriores. Siete años después de la cirugía se detecta una elevación del marcador CA 15.3 de 32,4 UI/ml (0-28,00 UI/ml). El estudio de extensión con gammagrafía ósea y RMN posterior muestra metástasis óseas en calota, clavícula derecha, acromion derecho y columna cervico-dorsal.

Tras revisión ginecológica sin hallazgos y comprobación de estado hormonal premenopaúsico, se pauta tratamiento con Tamoxifeno 20 mg diarios, permaneciendo clínicamente asintomática en el seguimiento posterior. La gammagrafía ósea presenta, 2 años después del inicio de la hormonoterapia, una hipercaptación patológica en escápula izquierda y articulación sacroilíaca derecha compatible con posible proceso infiltrativo óseo (Figura 1). Estas lesiones se mantienen estables, con ligera mejoría esporádica, en las revisiones anuales durante 6 años (Figura 2).

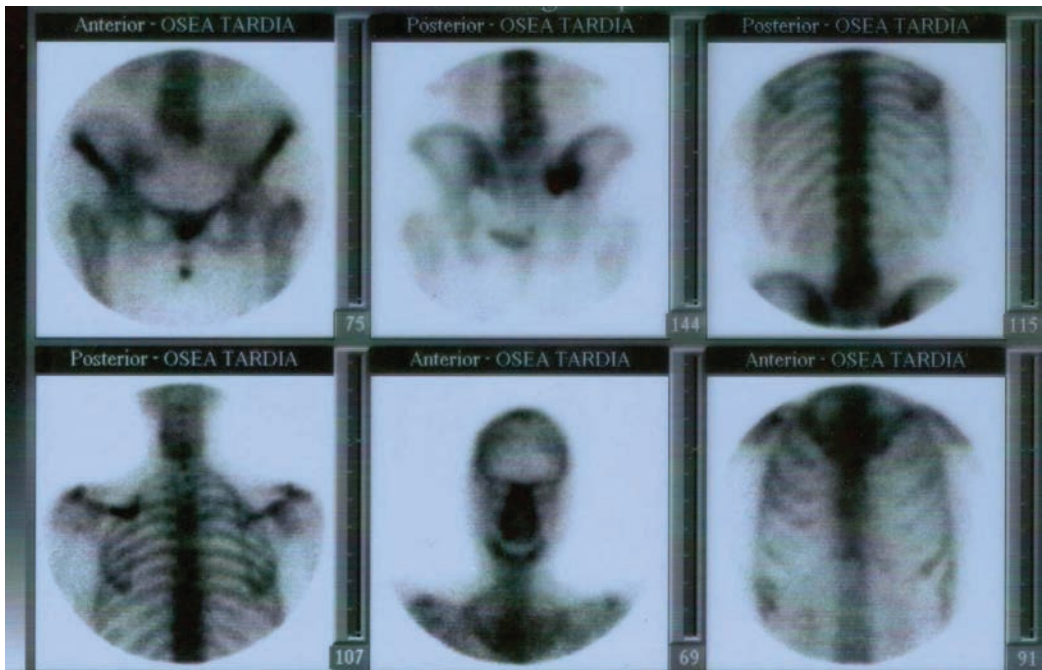


Figura 1. Gammagrafía ósea. Hiper captación patológica en escápula izquierda y articulación sacroilíaca derecha compatibles con proceso infiltrativo óseo. Distribución irregular del trazador en raquis en probable relación con cambios degenerativos.

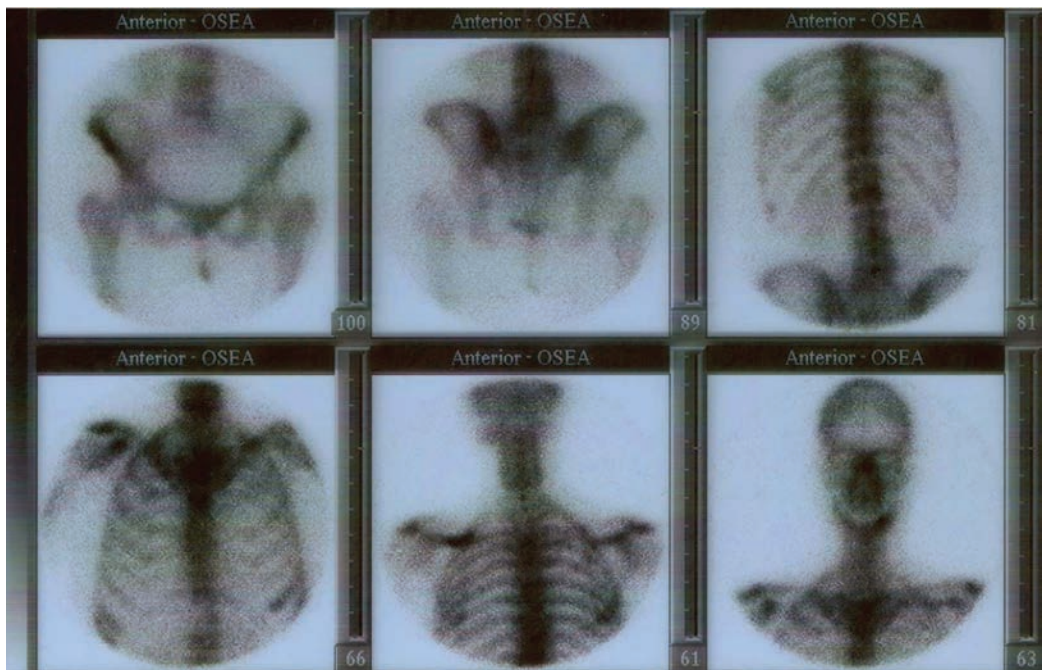


Figura 2. Gammagrafía ósea. Captación en escápula izquierda, a nivel de la cresta ilíaca y de dudosa valoración en raquis, que impresionan de infiltración ósea. Discreta mejoría respecto a exploración previa desde el punto de vista gammagráfico.

Tras 7 años de estabilización, se decide suspender la hormonoterapia a la vista de la evolución clínica y analítica favorable y ante una RMN sin hallazgos sugerentes de metástasis. Un año después de la suspensión de la terapia hormonal, siguiendo la paciente asintomática, se detecta nueva elevación de CA 15.3 (37,8 UI/ml). El estudio de extensión sólo muestra cambios degenerativos en columna. El seguimiento sucesivo muestra un ascenso progresivo del marcador hasta 45,6 UI/ml. Al año aparecen en la RMN imágenes sugestivas de metástasis tratadas y lesiones blásticas en D8 y S1 sugestivas de metástasis de nueva aparición (Figura 3 y 4). La biopsia ósea confirma el diagnóstico de metástasis de cáncer de mama.

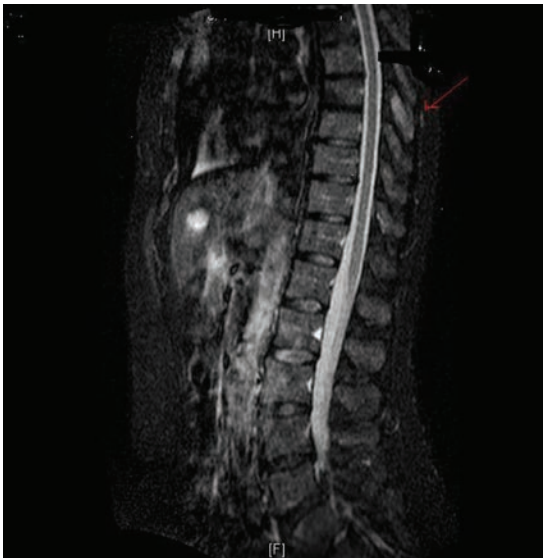


Figura 3. Secuencia STIR. Imagen de lesión blástica, hiperintensa en apófisis espinosa de D8.

Ante tales hallazgos, se pauta de nuevo hormonoterapia con Letrozol 2,5 mg diarios y ácido Zoledrónico 4 mg en perfusión intravenosa durante 15 minutos (diluido con 100 ml de NaCl 0,9% o glucosado al 5%) cada 3-4 semanas. La paciente se encuentra clínicamente estable en el momento actual. Los marcadores tumorales se han normalizado y las pruebas de imagen muestran estabilidad.

DISCUSIÓN

Los avances alcanzados en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama en los últimos 10-15 años han sido exponenciales. Actualmente, los inhibidores de la aromatasa son el tratamiento



Figura 4. Aparecen en RMN imágenes sugestivas de metástasis tratadas (señal heterogénea con infiltración grasa en algunas vértebras) y lesiones blásticas hipointensas en T1, a nivel de S1.

de primera línea en el cáncer de mama avanzado en mujeres postmenopáusicas con receptores hormonales positivos (7). El incremento en la supervivencia libre de enfermedad que aportan estos fármacos los convierten en un tratamiento adyuvante clave en mujeres con cáncer de mama y receptores hormonales positivos. Si además se trata de una paciente con metástasis óseas múltiples, con el impacto en el pronóstico que ello supone, su perfil de escasa toxicidad los convierte en la mejor opción terapéutica en estas pacientes (7,8).

Este es el caso de la paciente descrita, que presenta un tumor con receptores hormonales positivos, y en la que han aparecido metástasis sólo de tipo óseo, aunque múltiples, pasados los dos primeros años desde el diagnóstico. Al tratarse de una paciente que ha permanecido asintomática, tratamientos como la radioterapia o la cirugía ortopédica carecen de sentido. Además el caso descrito había experimentado muy buena respuesta a la primera línea de hormonoterapia, lo que supone un valor predictivo favorable a la repetición de dicha terapia. Es destacable el hecho de que la hormonoterapia logre estabilizar las lesiones óseas durante 7 años en el caso presentado, siendo precisamente al suspenderlo cuando aparecen nuevas lesiones también a nivel óseo.

Los marcadores tumorales más empleados en el cáncer de mama son el CEA y el CA 15.3 (antígeno carcinoembrionario, antígeno carbohidrato

15.3). El marcador CA 15.3 es más específico a nivel ginecológico y puede elevarse de forma significativa en carcinomas de mama y ovario, aunque puede también incrementarse por otras patologías (insuficiencia renal o hepatopatías crónicas). La utilidad de dichos marcadores está en el seguimiento de las pacientes y en la valoración de la respuesta al tratamiento. Elevaciones por encima del rango considerado normal por el laboratorio pueden correlacionarse con la aparición de diseminación de la enfermedad y obliga a realizar un estudio de extensión. La combinación de CEA y CA 15.3 permite diagnosticar precozmente hasta el 65% de las recidivas tumorales de 3 a 12 meses antes de la aparición de síntomas (9).

En la paciente del caso descrito, fueron los incrementos en el CA 15.3 los que sembraron la alerta pues permaneció asintomática durante todo el seguimiento. La elevación de los marcadores ocurrió después de suspender la hormonoterapia y la posterior estabilización de los mismos refleja la adecuada respuesta al tratamiento.

El ácido Zoledrónico se pautaó en esta paciente ante la evidencia de que puede retrasar y reducir los eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas (disminución del dolor y de la hipercalcemia, menor necesidad de radioterapia y cirugía sobre futuras fracturas), tanto por mecanismo de acción común con los bifosfonatos como por efecto citolítico (10,11). Existen estudios con resultados contradictorios sobre el efecto del ácido Zoledrónico adyuvante en el pronóstico del cáncer de mama, pero varios estudios recientes revelan un efecto potencial beneficioso en la supervivencia libre de enfermedad en postmenopáusicas (12,13).

Basado en los efectos probados de protección ósea, las nuevas guías de tratamiento recomiendan el uso rutinario de bifosfonatos para prevenir la pérdida ósea durante la terapia endocrina adyuvante (14).

CONCLUSIÓN

Los inhibidores de la aromatasa son un tratamiento clave en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas gracias a su buena respuesta y escasa toxicidad. Los marcadores tumorales tienen utilidad tanto en el seguimiento como en la evaluación de la respuesta al tratamiento en pacientes con cáncer de mama.

REFERENCIAS

1. Weigelt B, Peterse JL, van't Veer LJ. Breast cancer metastasis: markers and models. *Nat Rev Cancer* 2005;5:591-602.
2. Mohla S, Weilbacher KN, Cher ML, Oyajobi BO, Poznak CV, Clohisy DR. Third north american symposium on skeletal complications of malignancy: summary of the scientific sessions. *Cancer* 2003;97:719-25.
3. Kahn D, Weiner GJ, Ben-Haim S, Ponto II, Madsen MT, Bushnell DL, et al. Positron emission tomographic measurement of bone marrow blood flow to the pelvis and lumbar vertebrae in young normal adults. *Blood* 1994;83:958-63.
4. Mundy GR, Chen D, Zhao M, Dallas S, Xu C, Harris S. Growth regulatory factors and bone. *Rev Endocr Metab Disord* 2001;2:105-15.
5. Hauschka PV, Chen TL, Mavrakos AE. Polypeptide growth factors in bone matrix. *Ciba Found Symp* 1988;136:207-25.
6. Sosnoski DM, Krishnan V, Kraemer WJ, Dunn-Lewis C, Mastro AM. Changes in cytokines of the bone microenvironment during breast cancer metastasis. *Int J Breast Cancer* 2012;2012:160265.
7. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Pérez-Carrion R, Boni C, Monnier A, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal woman with advanced breast cancer: results of a phase III study of the international letrozole breast cancer group. *J Clin Oncol* 2001;19:2596-606.
8. Bonnetere J, Thürlimann B, Robertson JF, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability Study. *J Clin Oncol* 2000; 18:3748-57.
9. Uehara M, Kinoshita T, Hojo T, et al. Long-term prognostic study of carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 15-3 (CA 15-3) in breast cancer. *Int J Clin Oncol*. Oct 2008; 13(5): 447-51.
10. Kohno N, Aogi K, Minami H, Nakamura S, Asaga T, Iino Y, et al. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2005;23:3314-21.
11. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003;98:1735-44.
12. Yan T, Yin W, Zhou Q, Zhou L, Jiang Y, Du Y, Shao Z, Lu J. The efficacy of zoledronic acid in breast cancer adjuvant therapy: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Cancer* 2012;48:187-95.
13. Gnant M. Intravenous bisphosphonates for breast cancer: Impact on patient outcomes and scientific concepts. *Breast Dis* 2011;33:71-81.
14. Gnant M, Dubsy P, Hadji P. Bisphosphonates: prevention of bone metastases in breast cancer. *Recent Results Cancer Res* 2012;192:65-91.

Casos Clínicos

Leiomioma benigno metastizante: caso clínico con nódulos pulmonares e histerectomía 4 años antes por leiomiomas uterinos

Francisco Mucientes H. ¹, Carlos Robalino S. ¹, Rodrigo Klaassen P. ¹, Emilio Alarcón C. ², Fernando Chuecas S. ³

¹ Sección Patología, ² Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. ³ Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Católica de la Santísima Concepción. 8ª Región, Chile.

RESUMEN

Se presenta un caso de leiomioma pulmonar metastizante en una mujer de 48 años. El estudio histológico reveló múltiples nódulos pulmonares de musculatura lisa de aspecto benigno. El seguimiento a 8 años mostró una paciente en buenas condiciones generales sin síntomas respiratorios. La historia clínica reveló antecedentes de histerectomía cuatro años antes debido a múltiples leiomiomas. Se hace una revisión clínico patológica de los tumores musculares lisos uterinos en sus formas clásicas y en sus presentaciones inusuales.

PALABRAS CLAVE: *Leiomioma metastizante benigno, mioma*

SUMMARY

A case of pulmonary benign metastasizing leiomyoma in a 48 years old female is presented. The histological study showed pulmonary nodules formed by smooth muscle cell of benign appearance. The 8 years follow up revealed a patient in a good fashion without respiratory symptoms. There was a 4 years history of previous hysterectomy due to multiple uterine leiomyomas. A clinico pathological review of the classical and unusual forms of smooth muscle tumors of the uterus is also presented.

KEY WORDS: *Benign metastasizing leiomyoma, leiomyoma*

INTRODUCCIÓN

Existe una gran variedad de tumores musculares lisos del útero que en la mayoría de los casos pueden ser clasificados sin grandes dificultades en entidades de comportamiento benigno o maligno. Sin embargo, permanece una serie de tumores musculares donde esta diferenciación no es posi-

ble, debiendo ser clasificados en un grupo de comportamiento biológico incierto. Además se han descrito una serie de neoplasias o lesiones musculares lisas raras, tanto en su presentación clínica, como en su origen histogenético y que generan dificultades diagnósticas y terapéuticas.

A fin de situar el caso de Leiomioma Pulmonar Metastizante que se presenta dentro del espectro

de los tumores musculares lisos uterinos, se hará una revisión de estas neoplasias incluyendo criterios histopatológicos diagnósticos actuales.

Aspectos clínicos. La mayoría de los leiomiomas del útero se presentan en mujeres de edad fértil y usualmente como múltiples nódulos bien delimitados. A diferencia, el leiomiosarcoma se ve en mujeres más añosas y con tumores usualmente únicos e infiltrantes, con una media de 10 cm de diámetro. La presentación clínica para ambas entidades es muy semejante por lo que la detección preoperatoria es difícil. Sin embargo, se debe sospechar malignidad cuando aparecen ciertos hallazgos clínicos como crecimiento tumoral en mujer menopáusica sin terapia de reemplazo hormonal, rotura, hemoperitoneo, extensión extrauterina o metástasis (1,2,3).

Parámetros histológicos diagnósticos. El diagnóstico histológico para los diferentes neoplasmas de musculatura lisa se establece aplicando un conjunto de parámetros que incluyen presencia de necrosis tumoral (necrosis mala), atipia moderada a intensa difusa, y conteo de mitosis de ≥ 10 por 10 campos microscópicos de aumento mayor. Para la forma histológica fusocelular (tipo usual) se ha propuesto que con dos de estos criterios histológicos se puede distinguir con seguridad entre leiomioma y leiomiosarcoma (4,5). Para otras variantes histológicas los criterios cambian, así, para los tumores musculares lisos mixoideos se considera cualquiera de los siguientes parámetros: atipia moderada a intensa, ≥ 2 mitosis por 10 campos mayores o necrosis tumoral. En cambio, para la variante epitelioide se considera: atipia moderada a intensa y ≥ 5 mitosis por 10 campos mayores, o necrosis tumoral y ≥ 5 mitosis por 10 campos mayores (2).

Excepciones a parámetros histológicos diagnósticos. Para cada uno de estos parámetros histológicos tomados en forma independiente existen excepciones, las que incluso en algunos casos, definen entidades particulares con poca o no recurrencia, entre las que se encuentran: leiomioma con núcleos bizarros o atípicos que tienen usualmente distribución focal, mitosis aisladas o ausentes y sin necrosis tumoral; leiomioma necrótico o apopléctico (presencia de necrosis tipo infarto o hialina (necrosis buena), sin atipia ni mitosis significativas); leiomioma celular y altamente celular (significativamente más celular que el endometrio adyacente o alta densidad celular respectivamente, sin atipia significativa ni necrosis tumoral y mitosis en rangos de 1 a 4 mitosis por 10 campos mayores); leiomioma mitóticamente activo (≥ 5 hasta 15 mitosis por 10 campos mayores) (2,6).

Tumores musculares de potencial maligno incierto. A pesar de la aplicación de estos parámetros his-

tológicos, quedan algunos casos de tumores musculares inclasificables bajo los criterios actuales dentro de los grupos categóricamente benignos o malignos. En este caso la neoplasia debe ser catalogada como tumor de musculatura lisa de potencial maligno incierto con su sigla en inglés STUMP.

A pesar de la histología algo preocupante de estos tumores, la mayoría se comporta en forma benigna aunque algunos pudieran recurrir en el tiempo en forma de STUMP o de leiomiosarcoma en cifras promedio de 7-10% (2,5,7). El término de leiomioma atípico es controversial y es usado por algunos como un eufemismo para neoplasias musculares tipo STUMP, mientras que otros lo usan como sinónimo de leiomioma con núcleos bizarros. Esta controversia se produce en parte por la aceptación de los criterios histológicos de atipia. Para este grupo de neoplasias musculares de pronóstico incierto hace necesario un seguimiento a largo plazo con exámenes clínicos y de imagen. La terapia varía dependiendo si la paciente ha completado la paridad e incluye histerectomía, y en casos de recurrencia el tratamiento es la resección quirúrgica y la terapia adyuvante con análogos hormonales y quimiorradiación (2,5).

Tumores musculares de localización excepcional. Se han descrito una serie de entidades raras de tumores musculares lisos que no cumplen los criterios para el diagnóstico de leiomiomas pero que muestran una localización inusual, lo que sugiere malignidad y entre los que se encuentran:

a. **Leiomioma disecante.** Se trata de un leiomioma con patrón de crecimiento inusual consistente en permeación a través del miometrio, extensión al ligamento ancho, a veces con compromiso de la pelvis, y con marcada congestión vascular, dando un aspecto de cotiledones placentarios. Cuando el tumor aparece en la subserosa y compromete el ligamento ancho, sin el componente miometrial disecante, se lo puede llamar leiomioma citiledonoide o cotiledónico (2).

b. **Leiomiomatosis peritoneal diseminada.** Se presenta como múltiples nódulos de musculatura lisa sin atipia y localizados en el epiplón y peritoneo. Puede asociarse a leiomiomas uterinos (8).

c. **Leiomiomatosis intravenosa.** Corresponde a una proliferación intravenosa de musculatura lisa, histológicamente benigna y fuera de los confines de un leiomioma uterino, o a veces en ausencia de este tumor. El hallazgo quirúrgico corresponde a tapones de células musculares lisas en cualquiera de sus variantes benignas, que llenan las venas pélvicas ocupando desde el ligamento ancho a la vagina (9,10).

d. **Linfangoileiomiomatosis.** Se ve proliferación de

nódulos de células mioides fusadas o células claras en canales linfáticos con compromiso de pulmones y ganglios linfáticos, positivas a la inmuno tinción HMB45 y a veces asociada a esclerosis tuberosa (11).

e. *Leiomioma benigno metastizante*. Muestra nódulos múltiples y bilaterales de musculatura lisa, histológicamente benigna, localizados en los pulmones aunque también puede encontrarse en ganglios linfáticos o cavidad abdominal (12,13). Esta lesión parece originarse o asociarse con leiomiomas uterinos resecados muchos años antes de la enfermedad extrauterina (2,14). El curso clínico es lento y benigno, salvo complicaciones por crecimiento y compresión de estructuras vecinas.

Caso clínico

Mujer de 48 años en excelentes condiciones generales, consulta en mayo de 2002 por dolor abdominal bajo. El examen ginecológico y estudio ecográfico mostró el anexo derecho de localización posterior con ovario aumentado de tamaño, sólido quístico. Los niveles de Ca 125 fueron de 1587 U/ml (normal <40 U/ml). El estudio radiológico reveló múltiples nódulos pulmonares bilaterales consistentes con metástasis. Se realiza laparotomía exploradora donde se encuentra focos de endometriosis quística en el ovario y peritoneo pélvico, que son resecados y confirmados por biopsia. No se demuestra neoplasia intraabdominal. Postoperatorio sin complicaciones, con niveles de Ca 125 que disminuyen a 171 U/ml. Entre los antecedentes destaca la historia de histerectomía total en 1998 y salpingooforectomía izquierda. La biopsia del útero reveló múltiples nódulos miomatosos, sin presencia de atipia, necrosis tumoral o mitosis. El ovario y la trompa no mostraban lesiones.

Se decide ampliar estudio para definir naturaleza de los nódulos pulmonares. Se realiza TAC de tórax (Figura 1) y posterior biopsia de uno de los nódulos pulmonares periféricos bajo visión directa por toracoscopia. La biopsia pulmonar consistió en una cuña tejido de 2,2 x 0,5 x 0,4 cm con dos nódulos blanquecinos, uno subpleural de 0,5 cm y otro más profundo de 0,2 cm. A la histología, los dos nódulos estaban formados por una proliferación de células fusadas con atrapamiento de epitelio pulmonar bronquial (Figura 2). Las células revelaron núcleos fusados en cigarro y formación de fascículos entrecruzados. No se observó mitosis, necrosis, ni atipia (Figura 3). Las tinciones de inmunohistoquímica mostraron fuerte reactividad para marcadores

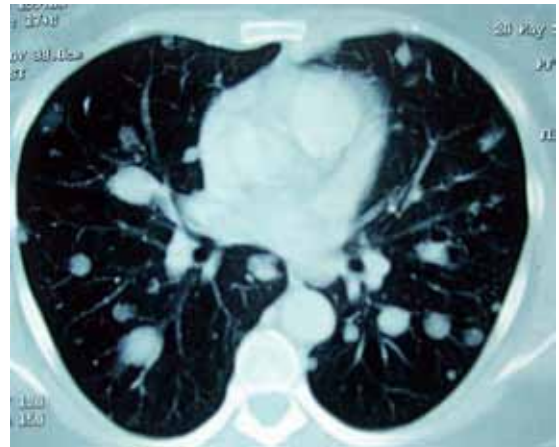


Figura 1. Vista radiológica de nódulos pulmonares múltiples bilaterales (mayo de 2002).

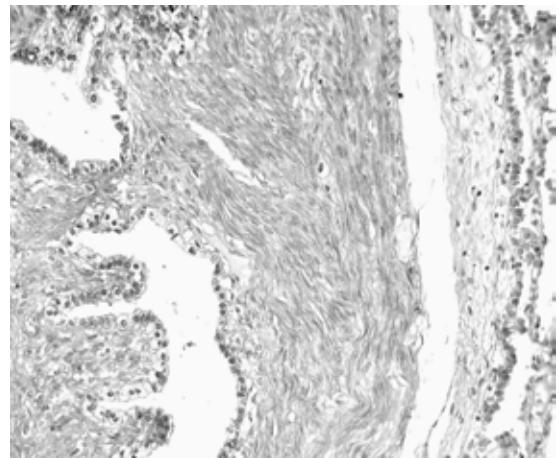


Figura 2. Vista microscópica a bajo aumento, tinción H&E, de un nódulo pulmonar con atrapamiento epitelial bronquial y a la derecha rodeado por parénquima alveolar.

musculares como actina y desmina. La tinción para citoqueratina resultó negativa en células fusadas y positiva en el componente epitelial atrapado. El antígeno de proliferación Ki-67 indicó menos del 1% de núcleos positivos. Los receptores estrogénicos y Bcl-2 fueron negativos. El seguimiento muestra un último control en diciembre de 2011, con una paciente en buen estado general, activa, sin disnea y con nódulos pulmonares estables.



Figura 3. Vista microscópica a gran aumento, tinción H&E, de un nódulo pulmonar con células musculares lisas de aspecto benigno, sin atipias, necrosis ni mitosis.

DISCUSIÓN

Diagnóstico. El término de leiomioma benigno metastizante es un mal nombre que revela la incertidumbre clínico patológica, y falta de una histogénesis categórica para esta extraña lesión. El diagnóstico debe realizarse sólo cuando se ha excluido un leiomioma uterino o extrauterino, y que cualquier leiomioma uterino preexistente haya sido muestreado y debidamente estudiado para descartar histología de malignidad (2). Esto no es fácil de realizar, debido a que el tumor uterino suele haber sido resecado muchos años antes y usualmente no se encuentra material disponible para revisión histológica. Como se espera, esta entidad es clínicamente mal interpretada como metástasis de leiomioma uterino. Sin embargo, lo clásico para el leiomioma benigno metastizante es la asociación con tumores uterinos que al microscopio califican como leiomiomas o formado por células musculares de características histológicas benignas. A diferencia, el leiomioma uterino que revela bordes infiltrativos, necrosis tumoral, y que bajo el microscopio cumple con los criterios histológicos actuales de malignidad, que incluye una combinación de necrosis tumoral, alto conteo de mitosis y atipia celular significativa (2,4). Estos criterios no forman parte de los tumores uterinos descritos en asociación con el leiomioma benigno metastizante.

La resección del tumor, en este caso pulmonar, con el estudio histológico correspondiente es crucial para establecer el diagnóstico de leiomioma benigno metastizante, ya que la contrapartida maligna, es decir el leiomioma puede mostrar el mismo aspecto al examen clínico y al estudio por

imagen (14).

Curso clínico y tratamiento. El curso clínico es muy lento, y clásicamente señalado como benigno, pero los tumores pulmonares pueden continuar creciendo y producir falla respiratoria y muerte (15). Por esta razón, algunos han propuesto que estas neoplasias deberían al menos ser llamadas como tumor muscular liso de pronóstico incierto o STUMP (16). No hay un tratamiento establecido para esta lesión debido a la rareza de los casos. La resección quirúrgica completa de los nódulos asociada con terapia hormonal se relaciona con sobrevida prolongada. En un caso excepcional de tumores pulmonares múltiples, se ha usado tratamiento con argón-plasma para resecar uno de los nódulos que hacía obstrucción endobronquial (17). Como son neoplasias hormono dependientes se deben suspender los anticonceptivos orales o la terapia de reemplazo hormonal. Se ha reportado reducción de los nódulos con la terapia de supresión ovárica, incluyendo inhibidores de aromataza (18-20). El uso de progesterona puede servir para acelerar la regresión de los nódulos y evitar la cirugía radical (21). En casos de enfermedad progresiva irreseccable, o cuando el tumor es negativo para receptores de estrógeno y progesterona, se ha indicado quimioterapia sistémica con dextrorubicina y dacarbazina (22,23).

Patogénesis. La patogénesis es incierta y para explicar cómo un tumor uterino de histología benigna pueda diseminarse a diferentes sectores u órganos, en especial a los pulmones, se han propuesto una serie de hipótesis explicativas: 1. diseminación linfocelular de un leiomioma uterino benigno, debido a disrupción mecánica. 2. metástasis de un leiomioma de bajo grado que fue mal muestreado, o si fue bien muestreado no se revela como tal a la histología. 3. proliferación de musculatura lisa hormonalmente inducida. 4. neoplasia muscular lisa de origen multifocal.

La evidencia actual apunta mejor a una diseminación linfática o vascular a partir de leiomioma del útero. La existencia de tumores híbridos como leiomiomas uterinos con invasión vascular o leiomiomatosis intravascular pélvica con nódulos pulmonares de leiomioma benigno metastizante, sugieren que el compromiso pulmonar se produce vía leiomiomatosis intravenosa (10,24-27). Se ha propuesto recientemente un mecanismo similar al de la endometriosis (28). Desde el punto de vista molecular se ha encontrado patrones idénticos de inactivación alélica del receptor androgénico e inactivación del cromosoma X, entre los nódulos pulmonares y uterinos, demostrando que ambas lesiones son clonales (16,29). Algunos estudios han encontrado un perfil citogené-

tico distintivo en el leiomioma benigno metastizante y en un grupo pequeño de leiomiomas uterinos, perfil ausente en el resto de los tumores musculares benignos o malignos estudiados, lo que apoya que el origen de la lesión pulmonar es en un grupo muy especial de leiomiomas del útero (30). Estudios moleculares recientes indican que se trataría de lesiones musculares benignas ya que no tienen el micro RNA MIR-221 que usualmente se encuentra en una serie de cánceres (31).

REFERENCIAS

- D'Angelo E, Prat J. Uterine Sarcomas: A review. *Gynecol Oncol* 2010;16:131-9.
- Ip PPC, Tse KY, Tam KF. Uterine smooth muscle tumors other than the ordinary leiomyomas and leiomyosarcomas: a review of selected variants with emphasis on recent advances and unusual morphology that may cause concern for malignancy. *Adv Anat Pathol* 2010;17:91-112.
- Jones MW, Norris HJ. Clinicopathologic study of 28 uterine leiomyosarcomas with metastasis. *Int J Gynecol Pathol* 1995;14:243-9.
- Bell SW, Kempson RL, Hendrickson MR. Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. *Am J Surg Pathol* 1994;18:535-58.
- Ip PP, Cheung AN. Pathology of uterine leiomyosarcomas and smooth muscle tumors of uncertain malignant potential. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2011;25:691-704.
- Payson RA, Hart WR. Mitotically active leiomyomas of the uterus. *Am J Clin Pathol* 1992;97:14-20.
- Deodhar KK, Goyal P, Rekhi B, et al. Uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential and atypical leiomyoma: a morphological study of these grey zone with clinical correlation. *Indian J Pathol Microbiol* 2011;54:706-11.
- Montero JC, Iturain N, Urrea D, Missad C. Leiomyomatosis peritoneal diseminada y embarazo. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2008;73:134-7.
- Canzonieri V, D'Amore ES, Bartoloni G, et al. Leiomyomatosis with vascular invasion. A unified pathogenesis regarding leiomyoma with vascular microinvasion, benign metastasizing leiomyoma and intravenous leiomyomatosis. *Virchows Arch* 1994;425:541-5.
- Clement PB, Young RH, Scully RE. Intravenous leiomyomatosis of the uterus. A clinicopathologic analysis of 16 cases with unusual histological features. *Am J Surg Pathol* 1988;12:932-45.
- Han JM, Lee KH, Kim SJ, et al. A case of lymphangioleiomyomatosis originated in the pelvic cavity. *J Gynecol Oncol* 2008;19:195-8.
- Goto T, Maeshima A, Akanabe K, et al. Benign metastasizing leiomyoma of the lung. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2012;18:121-4.
- Rege AS, Snyder JA, Scott WJ. Benign metastasizing leiomyoma: a rare cause of multiple pulmonary nodules. *Ann Thorac Surg* 2012;93:e149-51.
- Ito T, Kawasaki N, Kinoshita M, et al. Benign metastasizing leiomyoma: report of a case. *Kyobu Geka* 2012;65:513-5.
- Kayser K, Zink S, Schneider T, et al. Benign metastasizing leiomyoma of the uterus: documentation of clinical, immunohistochemical and lectin-histochemical data of ten cases. *Virchows Arch* 2000;437:284-92.
- Patton KT, Cheng L, Papavero V, et al. Benign metastasizing leiomyoma: clonality, telomere length and clinicopathologic analysis. *Mod Pathol* 2006;19:130-40.
- Bugalho A, Oliveira A, Sernedo J, et al. Argon-plasma treatment in benign metastasizing leiomyoma of the lung: a case report. *Rev Port Pneumol* 2010;16:921-3.
- Taveira-Da Silva AM, Alford CE, Levens ED, Moss J. Favorable response to antigonadal therapy for a benign metastasizing leiomyoma. *Obstet Gynecol* 2012;119:438-42.
- Beck M, Biswas B, D'Souza A, et al. Benign metastasizing leiomyoma after hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. *Hong Kong Med J* 2012;18:153-5.
- Rivera JA, Christopoulos S, Small D, et al. Hormonal manipulation of benign metastasizing leiomyoma: a report of two cases and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3183-8.
- Wentlig GK, Sevin BU, Geiger XJ, et al. Benign metastasizing leiomyoma responsive to megestrol: a case report and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:1213-7.
- Lin YC, Wei LH, Shun CT, et al. Disseminated peritoneal leiomyomatosis to systemic chemotherapy. *Oncology* 2009;76:55-8.
- Jiang GQ, Gao YN, Gao M, et al. Benign metastasizing leiomyoma: report of two cases and literature review. *Chin Med J* 2010;123:3367-71.
- Bodner-Adler B, Bartl M, Wagner G. Intravenous leiomyomatosis of the uterus with pulmonary metastases or a case with benign metastasizing leiomyoma? *Anticancer Res* 2009;29:495-6.
- Lee HJ, Choi J, Kim KR. Pulmonary benign metastasizing leiomyoma associated with intravenous leiomyomatosis of the uterus: clinical behaviour and genomic changes supporting a transportation theory. *Int J Gynecol Pathol* 2008;27:340-5.
- Arif S, Genesan R, Spooner D. Intravascular leiomyomatosis and benign metastasizing leiomyoma: an unusual case. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:1448-50.
- Koh DM, Burn PR, King DM. Benign metastasizing leiomyoma with intravascular leiomyomatosis. *Br J Radiol* 2002;73:435-7.
- Owonuga AO, Shavell VI, Imudia AN, et al. Pathogenesis of benign metastasizing leiomyoma: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2010;65:189-95.
- Tietze L, Gunther K, Horbe A, et al. Benign metastasizing leiomyoma: a cytogenetically balanced but clonal disease. *Hum Pathol* 2000;31:126-8.
- Nucci MR, Drapkin R, Dal Cin P, et al. Distinctive cytogenetic profile in benign metastasizing leiomyoma: pathogenetic implications. *Am J Surg Pathol* 2007;31:737-43.
- Nuovo GJ, Schmittgen TD. Benign metastasizing leiomyoma of the lung: clinicopathologic, immunohistochemical and micro-RNA analysis. *Diag Mol Pathol* 2008;17:145-50.

Casos Clínicos

Ascitis fetal aislada idiopática: caso clínico

Ma. Fernanda López ¹, Santiago Chávez ², Ramiro Hidalgo ², Pablo Alvarado.²

¹Programa de Posgrado en Ginecología y Obstetricia, ²Unidad de Medicina Materno Fetal, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito, Ecuador.

RESUMEN

La ascitis fetal aislada es una entidad comúnmente relacionada a distintas patologías, el diagnóstico final se realiza cuando se han descartado sus múltiples causas. Presentamos el caso de una ascitis fetal de causa idiopática, que no tuvo repercusión en el desarrollo fetal y neonatal. El diagnóstico oportuno y manejo adecuado permite buenos resultados perinatales.

PALABRAS CLAVES: *Ascitis fetal aislada idiopática, diagnóstico prenatal*

SUMMARY

Isolated fetal ascites is an entity commonly related to various diseases, the final diagnosis is made when multiple causes have been ruled out. We report an idiopathic fetal ascites, which had no effect on fetal and neonatal development. Early diagnosis and proper management allows good perinatal outcome.

KEY WORDS: *Isolated idiopathic fetal ascites, prenatal diagnosis*

INTRODUCCIÓN

La ascitis fetal forma parte, en la mayoría de los casos, de la presentación clínica del hidrops fetal inmune o no inmune, pero su presentación como una patología aislada es infrecuente y suele variar en intensidad al igual que en su permanencia, es por eso que se puede hablar en ciertas ocasiones de ascitis fetal aislada transitoria que en reportes de algunos casos la asocian con patologías de la arteria umbilical (1).

Se han reportado pocos casos a nivel de Latinoamérica que han estado asociados a patologías fetales múltiples (1), en el cual nos reporta esta patología asociada a atresia ileal y peritonitis meconial. Reportamos el caso de ascitis fetal aislada

transitoria no asociada a patología fetal alguna con evolución favorable.

Caso clínico

Gestante de 28 años, nacida y residente en el Puyo, provincia de Pastaza – Ecuador, ARh+, comerciante. Sin antecedentes de importancia. Cursa al ingreso su cuarta gestación con edad gestacional de 30 semanas +3, con el diagnóstico de ascitis fetal más arteria umbilical única desde las 20 semanas. Los exámenes realizados previamente reportan: TORCH negativo, amniocentesis genética con cariotipo normal, estudio de líquido amniótico normal.

Al examen físico se observa una paciente en

adecuadas condiciones generales, con una altura uterina acorde a la edad gestacional. Feto único en presentación cefálica, con movimientos fetales presentes, frecuencia cardíaca fetal normal. Al tacto vaginal el cérvix es posterior, permeable a un dedo, con polo cefálico en primer plano.

La ecografía realizada en la Unidad de Medicina Materno Fetal observa un feto único, vivo, cefálica, sexo femenino, peso de 2.384 gramos, 31 semanas por antropometría fetal. Placenta posterior, grado I de maduración y líquido amniótico en adecuada cantidad. Se evidencia importante ascitis fetal y arteria umbilical única (Figura 1).

Durante la permanencia en el servicio de Alto Riesgo se realiza una paracentesis fetal en la que se obtiene 390 cc de líquido cetrino en un procedimiento sin complicaciones, cuya valoración citoquímica bacteriológica es normal. El control ecográfico a las 24 horas post paracentesis se evidencia nueva acumulación de líquido ascítico en una cantidad

considerable.

Llama la atención que durante los próximos 40 días post paracentesis, el líquido ascítico disminuye espontáneamente en forma gradual (Figura 2). Además, durante su estancia, recibe tratamiento intravenoso por una anemia ferropénica moderada. Por su evolución favorable es dada de alta con controles de seguimiento en el Servicio de Alto Riesgo Obstétrico.

Cumplidas las 37 semanas +4 de gestación, la paciente reingresa con labor de parto en fase latente. Se realiza cesárea por las características de la gestación. Se recibe un recién nacido de sexo femenino con Apgar 8-9, ingresando a la sala de cuidados intermedios para su cuidado y estudios respectivos. La recién nacida evoluciona favorablemente. Llama la atención la piel sobrante a nivel abdominal (Figura 3). A los 6 días de vida es dada de alta con peso de 3.355. La madre es dada de alta al tercer día de su puerperio sin complicaciones.



Figura 1. Ecografía a las 31 semanas. Se observa ascitis fetal y arteria umbilical única.



Figura 2. Ecografía a los 40 días post paracentesis, se observa que el líquido ascítico disminuye espontáneamente en forma gradual.



Figura 3. Pliegues de piel abdominal sobrante secundaria a ascitis fetal.

DISCUSIÓN

En la literatura existen pocos reportes de casos de ascitis fetal aislada, habitualmente se describe ascitis en asociación a otra patología con diversos resultados posnatales. Dentro de las causas de ascitis fetal aislada (Tabla I), se encuentran las anomalías gastrointestinales tales como peritonitis meconial, anomalías genitourinarias, anomalías cardiovasculares (incluyendo arritmias cardíacas) y TORCH (2-11). Además, la ascitis fetal aislada evidente puede ser una muestra temprana de hidrops fetales inmunes o no-inmunes.

La ecografía junto con el estudio de flujos Doppler seriados, nos permiten establecer el diagnóstico diferencial de casi todas estas condiciones que pueden provocar ascitis fetal. La paracentesis

prenatal se ha sugerido como un medio útil para el diagnóstico y nos ayuda con la función pulmonar neonatal, incluso puede evitar la distocia abdominal en el momento del parto; por lo general la reaccumulación de líquido ascítico es rápida después de la paracentesis, por lo que en fetos que no presenten alteraciones fisiológicas importantes puede ser realizada anteparto o intraparto.

El momento del nacimiento la conducta expectante puede ser adoptada además de recomendada, con ultrasonido seriado con vigilancia estrecha del estado fetal para intentar el inicio espontáneo del trabajo de parto o el momento adecuado para la interrupción por vía alta, en donde se precisa tener las condiciones de neonatología adecuada para recibir al recién nacido.

Tabla I
CAUSAS DE ASCITIS FETAL AISLADA

	Causas
Sistema genitourinario	Uropatías obstructivas Ruptura vesical
Sistema cardíaco	Insuficiencia cardíaca
Enfermedades hepáticas	Tumores Quistes Enfermedades del metabolismo Hepatitis Hipertensión portal.
Infecciones sistémicas	Toxoplasmosis Citomegalovirus Parvovirus B19
Sistema linfático	Quiloperitoneo congénito
Ovárica	Quieste ovárico roto
Metabólicas	Enfermedades congénitas Errores del metabolismo
Sistema gastrointestinal	Obstrucciones intestinales Vólvulos Estenosis Intususcepción Perforación intestinal Peritonitis meconial
Idiopáticas	

Por tratarse de una patología poco frecuente, el pronóstico aún no está bien establecido en relación a la morbimortalidad tanto fetal como neonatal, existen varias series que reportan muy buen pronóstico siempre y cuando no este asociada a otra patología concomitante y otras con resultados perinatales desfavorables si se relacionan con patologías tanto maternas como fetales (12).

Luego de un adecuado diagnóstico prenatal, uno de los factores más importantes responsables de mal resultado neonatal es la tardanza en reconocer la presencia o ausencia de signos orientadores de desbalances acido-base, peritonitis bacteriana sobre agregada y shock séptico que puede llevar a muerte neonatal.

De no existir signos de obstrucción o peritonitis, el pronóstico es usualmente bueno. Ante la presencia de signos de obstrucción, se debe proceder con el tratamiento quirúrgico, complementando con resecciones en casos de necrosis, drenajes de los quistes si se presentan, e ileostomías las cuales pueden recanalizarse en un tiempo posterior.

REFERENCIAS

1. Valdés P, Mir S, Ostojic A, Eskuche W. Caso clínico: ascitis fetal aislada. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2003;68:129-32.
2. Flores X, Vaccarezza I, Pincheira V, Varela M, Maluenda V, Morales C, Carvallo R, Sepúlveda W. Ascitis fetal transitoria: alerta al ultrasonografista. *Rev Chil Ultrasonografía* 2009;12:23:9.
3. Hohlfeld P, MacAleese J. Fetal toxoplasmosis: ultrasonographic signs. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991;1:241-4.
4. Zerbini M, Gentilomi G.A, Gallinella G, Morandi R, Calvi S, Guerra B, Musiani M. Intrauterine Parvovirus B19 infection and meconium peritonitis. *Prenat Diagn* 1998;18:599-606.
5. Campisi C, Bellini C, Eretta C, Zilli A, da Rin E, Davini D, Bonioli E, Boccardo F. Diagnosis and management of primary chylous ascites. *J Vasc Surgery* 2006; 43: 1244-8.
6. Yang JI, Kim HS, Chang KH, Hong J, Joo HJ, Ryu HS. Intrauterine intussusception presenting as fetal ascites at prenatal ultrasonography. *Am J Perinatol* 2004;21:241-6.

7. Ben-Haroush A, Yogev Y, Levit O, Hod M, Kaplan B. Isolated fetal ascites caused by Wolman disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:297-8.
 8. Piolat C, N'die J, Andrini P, Althuser M, Jouk PS, Jacquier C, Dyon JF. Perforated tubular duplication of the transverse colon: a rare cause of meconium peritonitis with prenatal diagnosis. *Pediatr Surg Int* 2005; 21:110-2.
 9. Camanni D, Zaccara A, Capitanucci ML, Mosiello G, Capolupo I, Iacobelli BD, De Gennaro M. Isolated fetal ascites secondary to persistent urogenital sinus. *Obstet Gynecol International* 2009;2009:219010. Hallado en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2778946/?tool=pubmed>
 10. Fariña González J, Escribano Adam N, Millana de Ynes C, Herraiz Martínez MA. Infección por parvovirus B19 asociada a hidrops fetal. Estudio de un caso con ecopsia. *Rev Esp Patol* 2007;40:127-30.
 11. Agrawala G, Predanic M, Perni SC, Chasen ST. Isolated fetal ascites caused by bowel perforation due to colonic atresia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;17:291-4.
 12. Nose S, Usui N, Soh H, Kamiyama M. The prognostic factors and the outcome of primary isolated fetal ascites. *Pediatr Surg Int* 2011;27:799-804.
-

Casos Clínicos

Quiste ovárico fetal: diagnóstico prenatal y manejo quirúrgico postnatal exitoso

Alejandra Cabellos M.¹, Isabel Cavieres C.^a, Pablo Zarges T.^a, Mario Gajardo C.¹, Richard Vega D.²

¹ Centro de Responsabilidad de la Mujer, ² Centro de Responsabilidad del Niño, Hospital San José, Servicio de Salud Osorno, Región de Los Lagos, Chile.

^a Alumno/a, Escuela de Medicina, Universidad Austral de Chile.

RESUMEN

Los quistes ováricos son el tumor abdominal más frecuente en las recién nacidas. Presentan complicaciones agudas y a largo plazo. La más frecuente es la torsión anexial que presenta dificultades diagnósticas en la etapa neonatal. El diagnóstico prenatal es fundamental para el manejo oportuno de las pacientes. Existen diferentes alternativas terapéuticas donde la cirugía mínimamente invasiva y conservadora juega un importante rol. Presentamos el caso de una recién nacida macrosómica con diagnóstico prenatal de quiste ovárico no complicado que sufrió torsión durante los primeros días de vida y se resolvió exitosamente en forma quirúrgica conservadora gracias a un manejo multidisciplinario.

PALABRAS CLAVE: *Quiste ovárico fetal, diagnóstico prenatal, torsión ovárica neonatal*

SUMMARY

Ovarian cysts are the most common abdominal tumor in female newborns. They could develop acute or long term complications. The most frequent complication is adnexal torsion, which presents with diagnostic difficulties in the neonatal period. Prenatal diagnosis is essential for the prompt management of patients. There are different treatment options where conservative and minimally invasive surgery plays an important role. We report a female newborn with prenatal diagnosis of macrosomia and uncomplicated ovarian cyst, which suffered adnexal torsion during the first days of life and was successfully resolved with a conservative surgical management by a multidisciplinary staff.

KEY WORDS: *Fetal ovarian cyst, prenatal diagnosis, neonatal ovarian torsion*

INTRODUCCIÓN

La presencia de quistes ováricos (QO) en fetos y recién nacidos es muy frecuente. El 34% de los neonatos femeninos presentan quistes ováricos de al menos 10 mm según el resultado de autopsias; se estima ecográficamente una incidencia de 1

cada 2625 recién nacidos femeninos (1). El diagnóstico de ellos se ha incrementado gracias al uso rutinario de ultrasonografía en el control prenatal. Su presencia es el resultado de la hiperestimulación del ovario por hormonas fetales, maternas y placentarias (2). Los QO pueden presentar complicaciones a corto y largo plazo. La más frecuente es

la torsión que puede provocar la pérdida del ovario-anexo.

El manejo es motivo de discusión dependiendo del momento del diagnóstico, características del quiste y si presenta complicaciones. En el neonato se presenta con sintomatología tardía e inespecífica por lo que el diagnóstico precoz es un desafío. Presentamos el caso de una recién nacida macrosómica con diagnóstico prenatal de QO que presentó torsión posnatal y resuelta exitosamente.

Caso clínico

Gestante de 24 años sin patologías asociadas. Durante la ecografía a las 34 semanas se observa una imagen quística intraabdominal de 41 mm de diámetro, con paredes nítidas y contenido anecogénico, en un feto de sexo femenino que crece sobre percentil 90, sin otras alteraciones anatómicas. Se diagnostica quiste ovárico simple (Figura 1). Se mantiene control semanal que demuestra persistencia de la lesión sin variaciones significativas. A las 41 semanas se realiza cesárea electiva por macrosomía, la que se efectúa sin complicaciones. Recién nacido de sexo femenino, 4735 gramos de peso, 53,5 cm de talla, Apgar 9-10. El examen físico es normal, especificando abdomen blando, depresible e indoloro, sin tumor a la palpación. Por el diagnóstico prenatal de QO es evaluada por ginecóloga infantil al segundo día de vida. Al examen presenta abdomen blando y sin evidencia de tumor, llanto solo a la palpación profunda. Se confirma genitales externos sanos con vagina permeable. Mediante ecografía se ratifica presencia de quiste de 39 mm de diámetro en flanco y fosa iliaca izquierda, de pared fina, con vascularización periférica al Doppler y un marcado nivel de liquido-detritus (Figura 2). Se diagnostica QO complicado, altamente probable por torsión. Es evaluada por cirujano infantil descartándose otras causas. En conjunto se realiza laparoscopia a las 7 horas de establecido el diagnóstico. En esta se encuentra quiste de 4 cm de diámetro, superficie lisa de coloración café que compromete completamente al ovario derecho. Está torcido 2 veces sobre su pedículo, desplazado hacia cuadrante inferior izquierdo y no compromete la trompa. Se punciona obteniendo 25 cc de líquido hemorrágico, se liberan adherencias laxas epiploicas y destuerce el ovario. Luego se realiza destechamiento del quiste y se explora la pared interna confirmando superficie lisa. La cirugía termina sin complicaciones y la paciente presenta una adecuada recuperación postoperatoria. Se realiza control ecográfico a los 15 y 90 días confirmándose ausencia de recurrencia. El estudio citológico del contenido

del quiste fue negativo para células neoplásicas malignas.

DISCUSIÓN

Los QO representan la masa abdominal quística más común en fetos y neonatos femeninos (3). Desde el primer reporte en 1975 (1), el diagnóstico prenatal ha aumentado gracias a la incorporación del examen ecográfico de rutina por parte de especialistas capacitados y al avance tecnológico que permite obtener imágenes de mejor resolución. Su incidencia se estima en 1 cada 2.625 recién nacidos femeninos (4). El diagnóstico diferencial incluye: anomalías gastrointestinales, genitourinarias, linfangioma, meningocele anterior, entre otros (1,5).



Figura 1. Quiste ovárico simple de 41 mm de diámetro en feto femenino de 34 semanas de gestación.



Figura 2. Quiste ovárico a las 48 horas de vida con marcado nivel líquido-detritus característico de torsión ovárica.

Como en nuestro caso, la mayoría de los QO se presentan en embarazos sin patología, son simples, unilaterales y se detectan durante el tercer trimestre (6,7). La gran parte de ellos son funcionales, es decir, se forman a partir del tejido ovárico fetal en respuesta al propio estímulo hipofisiario de la FSH, estrógenos maternos y gonadotropina coriónica placentaria (HCG) (2,8). Sin embargo en raras ocasiones puede corresponder a teratomas maduros e inmaduros (8). Se puede asociar a patologías fetales como hipotiroidismo y maternas que aumentan la secreción de HCG. Sólo los QO mayores a 2 cm deben considerarse patológicos (7,8,9).

El pronóstico de los QO es variable. Pueden presentar torsión, alguna complicación secundaria a hemorragia o a efecto de masa. La incidencia de torsión puede ser tan alta como 50-78%, con 40% de ocurrencia en la etapa prenatal (7,8). Los quistes de gran tamaño pueden provocar en la vida fetal polihidramnios (10-20%), hipoplasia pulmonar, ascitis, peritonitis por rotura y distocia por aumento del diámetro abdominal (10,11). La mayoría de los QO simples se resuelve espontáneamente al disminuir las hormonas de origen materno-placentario y la actividad del eje hipotálamo-hipofisiario-gonadal fetal (2).

La torsión del pedículo ovárico no solo puede provocar la pérdida de este, también puede poner en riesgo la vida de la paciente. La presencia de extenso tejido necrótico genera una reacción inflamatoria con desarrollo de adherencias intestinales que pueden provocar obstrucción intestinal/urinaria secundaria, perforación intestinal y peritonitis (12,13). La rotura puede provocar hemorragia severa con shock hipovolémico. Sólo se ha reportado 1 caso de muerte en la literatura (14).

El diagnóstico es principalmente ecográfico y se basa en la presencia de 4 criterios (10): sexo femenino, estructura quística de contorno regular fuera de la línea media, tracto urinario y gastrointestinal de apariencia normal. La ecografía también nos permite establecer si el QO está complicado. Los no complicados son de pared fina y de contenido anecogénico, los complicados por torsión o hemorragia intraquística se presentan con contenido hiperecogénico o tabiques finos o pared fina hiperecogénica o con nivel líquido/detrito en su interior (10). Este último es el signo más característico de torsión, tal como se presentó en nuestra paciente.

Existen diferentes alternativas de tratamiento que van desde una conducta quirúrgica radical a una expectante, pasando por punción percutánea pre y postnatal. En las últimas décadas se ha reunido experiencia en las diferentes terapias por lo que el manejo es aún motivo de discusión.

En general podemos decir que el manejo postnatal de los QO depende de la existencia de complicaciones y de su tamaño. Existe consenso en adoptar una conducta expectante con control seriado ecográfico si el QO es simple y mide menos de 5 cm, ya que la gran mayoría se resuelven en forma espontánea (50% al mes de vida, 75% a los 2 meses y 90% a los 3 meses) (8). Prácticamente no existe riesgo de malignidad; sin olvidar que se han reportado casos de torsión en quistes de 2 cm (7,8). Los QO simples mayores a 5 cm pueden ser vaciados por punción percutánea para acelerar su resolución y disminuir el riesgo de torsión (15,16). Como señalamos la torsión es la complicación más frecuente de los QO fetales. En el recién nacido es difícil establecer el diagnóstico precoz en forma clínica, ya que su sintomatología es tardía e inespecífica. El diagnóstico prenatal de ellos permite un control ecográfico seriado postparto para detectar a tiempo la ocurrencia de esta complicación.

Si en el período neonatal los quistes presentan síntomas y/o características ecográficas de torsión, como en nuestro caso, no hay duda que se debe realizar cirugía para preservar la gónada y evitar mayores complicaciones. Esta debe ser lo más conservadora posible, independiente de la apariencia macroscópica, ya que esta no refleja el grado de necrosis del ovario. Esta afirmación se basa en el hallazgo de folículos en estudios histológicos de piezas quirúrgicas demostrando que la ooforectomía en estos casos es excesiva. Por otra parte no existen reportes de complicaciones tromboembólicas posterior a cirugía conservadora. La liberación de adherencias, destorsión, vaciamiento y destechamiento sería suficiente para asegurar su resolución (12,17).

La vía laparoscópica ofrece ventajas sobre la técnica abierta: permite confirmar el diagnóstico en caso de dudas, presenta menos dolor postoperatorio, rápida realimentación y la más baja incidencia de adherencias postoperatorias. Este último punto es especialmente importante en la preservación de la fertilidad en una paciente que potencialmente ha perdido una gónada (16).

En relación a los QO complejos asintomáticos existen diferentes opiniones. Galinier y cols (18), con la mayor serie retrospectiva publicada, señalan que la cirugía neonatal inmediata se justifica solo si han transcurrido menos de 1-2 semanas desde el momento del diagnóstico de torsión, pasado este plazo la posibilidad de encontrar tejido viable es prácticamente cero y los riesgos anestésico-quirúrgicos muy altos. Bagolan y cols (12), con la mayor serie prospectiva publicada, plantean que todos los QO fetales complicados que persisten al

momento del nacimiento debieran resolverse quirúrgicamente por el desarrollo de adherencias y sus consecuencias.

Se recomienda seguimiento ecográfico a todas las pacientes manejadas en forma conservadora para certificar la resolución y la visualización de ambos ovarios. En nuestro caso hemos confirmado la ausencia de recurrencia, pero no hemos visualizado ambos ovarios. La edad de la paciente ofrece dificultades obvias y realizar procedimientos invasivos para lograr un llene vesical adecuado nos parece excesivo e injustificado.

No podemos dejar de comentar brevemente el manejo prenatal de los QO. La experiencia acumulada indica que la torsión durante la vida intrauterina es muy frecuente y que la conducta expectante puede llevar a la pérdida del ovario junto con el desarrollo de complicaciones. Basándose en estos hechos, diferentes autores se han motivado a realizar punciones in útero hace poco más de una década. Actualmente, en base a estudios prospectivos y retrospectivos (6,12,18), podemos señalar que el vaciamiento prenatal de QO mediante punción ecoguiada disminuye en forma significativa el riesgo de torsión, la necesidad de cirugía neonatal y contribuye a establecer el diagnóstico definitivo a través de la medición de estradiol de la muestra. Es considerada una alternativa válida, efectiva y sin complicaciones en centros que cuentan con experiencia en terapia fetal.

Nos parece interesante compartir este caso por su asociación con macrosomía fetal no reportado previamente en la literatura. Además permite comprender la importancia del diagnóstico y manejo oportuno de los QO fetales, confirmando la necesidad del trabajo coordinado entre diferentes especialidades, en beneficio de nuestras pacientes y nos plantea el desafío de desarrollar centros de referencia para terapia fetal invasiva.

CONCLUSIÓN

Gracias a un adecuado control prenatal con ecografía de alta resolución se logró establecer el diagnóstico prenatal de QO. Este permitió diagnosticar precozmente torsión ovárica en una niña de 2 días de vida. Fue manejada quirúrgicamente en forma conservadora, de acuerdo con las recomendaciones establecidas en la literatura, antes que el daño fuera irreversible y la situación clínica empeorara. Así logramos una rápida recuperación y un mínimo impacto sobre el pronóstico reproductivo de la paciente.

REFERENCIAS

1. Valenti C, Kassner EG, Yermakov V, Cromb A. Antenatal diagnosis of a fetal ovarian cyst. *Am J Obstet Gynecol* 1975;5:216-9.
2. Grumbach MM, Kaplan SL. Fetal pituitary hormones and the maturation of central nervous system regulation of anterior pituitary function. In: Gluck L. *Modern Perinatal Medicine*. Chicago, IL, Year Book, 1975, pp 247-256.
3. Armas A, Taboada P, Pradillos J. Tratamiento quirúrgico de los quistes ováricos perinatales. *Cir Pediatr* 2010;23: 225-8.
4. Templeman C. In Training. Ovarian Cysts. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004;17:297-8.
5. Brandt M, Helmuth M. Ovarian cysts in infants and children. *Semin Pediatr Surg* 2005;14:78-85.
6. Akin M, Akin L, Özbek S. Fetal-Neonatal ovarian cysts. Their monitoring and management: retrospective evaluation of 20 cases and review of the literature. *J Clin Res Ped Endo* 2010;2(1):28-33
7. Noia G, Riccardi M, Visconti D, et al. Invasive fetal therapies: Approach and results in treating fetal ovarian cysts. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:299-303.
8. Bryant AE, Laufer MR. Fetal ovarian cysts: incidence, diagnosis and management. *J Reprod Med* 2004;49:329-37.
9. Jafri S, Bree R, Silver T, Ouimette M. Fetal ovarian cysts: sonographic detection and association with hypothyroidism. *Radiology* 1984;150:809-12.
10. Nussbaum A, Sanders R, Hartman D, et al. Neonatal ovarian cyst: Sonographic-pathologic correlation. *Radiology* 1988;168:817-21.
11. Hasiakos D, Papakonstantinou K, Bacanu A, et al. Clinical experience of five fetal ovarian cysts: diagnosis and follow-up. *Arch GynecolObstet* 2008;277:575-8.
12. Bagolan P, Giorlandino C, Nahom A, et al. The management of fetal ovarian cysts. *J Pediatr Surg* 2002;37:25-30.
13. Koç E, Türkyilmaz C, Atalay Y, et al. Neonatal ovarian cyst associated with intestinal obstruction. *Indian J Pediatr* 1997;64:555-7.
14. Kasian GF, Taylor BW, Sugarman, et al. Ovarian torsion related to sudden infant death. *Can Med Assoc J* 1986;135:1373-5.
15. Widdowson DJ, Cook C. Neonatal ovarian cysts: therapeutic dilemma. *Arch Dis Child* 1988;63:737-42.
16. Bailez M. Masas anexiales en el recién nacido, periodo peripuberal y teratomas maduros del ovario. Enfoque clínico actual, rol y alcances del tratamiento por videolaparoscopia. *Rev Med Clin Condes* 2009;20:835-9.
17. Bayer AI, Wiskind AK. Adnexal torsion: can the adnexa be saved? *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1506-10.
18. Galinier P, Carfagna L, Juricic M, et al. Fetal ovarian cysts management and prognosis: a report of 82 cases. *J Pediatr Surg* 2008;43:2004-9.

Casos Clínicos

Síndrome otopalatodigital tipo II, aproximación prenatal y diagnóstico clínico de un caso complejo de displasia ósea

Wilmar Saldarriaga ¹, Albaro José Nieto Calvache ¹, Juan Carlos Quintero ², Harry Pachajoa ³, Carolina Isaza. ¹

¹ Universidad del Valle, ² Hospital Universitario del Valle, Centro Médico Imbanaco, ³ Universidad Icesi. Cali, Colombia.

RESUMEN

El síndrome otopalatodigital tipo 2 (OPD2), es una rara entidad con herencia recesiva ligada al cromosoma X, letal, caracterizada por facies anormales con hipoplasia centrofacial, hipertelorismo ocular, paladar hendido, talla baja, huesos largos curvos, sindactilia en pies y manos y anomalías óseas. Usualmente originadas en mutaciones en el gen de la filamina A (FLNA). Se reporta un caso, con diagnóstico prenatal de osteocondrodysplasia que posteriormente por hallazgos al examen físico y radiológicos del recién nacido se clasificó como síndrome otopalatodigital tipo 2.

PALABRAS CLAVE: *Genética, osteocondrodysplasias, diagnóstico prenatal, anomalías músculo esqueléticas*

SUMMARY

Otopalatodigital syndrome, type 2 (OPD2), is a rare entity with recessive heredity linked to the X chromosome, lethal, characterized by abnormal facies, with centro-facial hypoplasia, ocular hypertelorism, cleft palate, low height, curved long bones, syndactyly, and osseous anomalies on feet and hands. It has been recently shown that patients with OPD2 with mutations in the filamin A gene (FLNA), which is also found altered in allelic entities like the OPD1 syndrome, the Melnik-Needles syndrome and frontometaphyseal dysplasia. Herein, we report a case with prenatal osteochondrodysplasia diagnosis that after physical and radiological exam of the newborn was classified as otopalatodigital syndrome type 2.

KEY WORDS: *Genetics, osteochondrodysplasias, prenatal diagnosis, musculoskeletal abnormalities*

INTRODUCCIÓN

El síndrome de otopalatodigital, tipo 2 (OMIM OPD2: # 304120) es una rara entidad letal, con herencia recesiva ligada al cromosoma X, caracterizada por facies anormales con hipoplasia facial central, hipertelorismo ocular, paladar hendido, talla baja, huesos largos curvos, sindactilia, y anoma-

lías óseas en pies y manos. Otros hallazgos menos frecuentes abarcan onfalocele, defectos renales de las vías urinarias. El fallecimiento suele ser perinatal, algunos pacientes solo alcanzan pocos meses de vida (1,2,3). Recientemente se ha demostrado que los pacientes con OPD 2 tienen mutaciones en el gen A filamina (FLNA), que también se encuentra alterado en entidades alélicas como el síndrome

de OPD1, el síndrome Melnik-Needles, y displasia frontometafisaria (2-5). Robertson en 2005 (5), propuso el término osteodisplasia fronto-oto-palato-digital para agrupar estas cuatro entidades que tiene características fenotípicas comunes y el mismo gen alterado.

Se presenta el caso de un recién nacido con diagnóstico prenatal de osteocondrodисplasia, que después de un examen físico y radiológico fue clasificado como síndrome otopalato-digital tipo II (ODP II).

Caso clínico

Recién nacido muerto de sexo indefinido, producto de embarazo de 28 semanas de edad gestacional, de padres consanguíneos, madre primigesta de 15 años de edad, sin antecedentes familiares de malformaciones óseas u otras anomalías congénitas. La madre asistió a cuatro controles prenatales y tres ecografías que se realizaron entre las semanas 26 y 28, describen un feto con alteraciones múltiples, anhidramnios, hipomineralización de los huesos del cráneo, acortamiento de huesos largos (marcador rizomélico, más grave en las extremidades superiores); además los huesos largos eran curvos con posibles fracturas, no se visualizaron manos ni pies (Figura 1). Por otra parte, los riñones se observaron hipoplásicos y alteración de la pared

abdominal con un posible onfalocele. Con estos hallazgos, se realizó cordocentesis para cariotipo con bandas G, con resolución de 650 bandas, 46, XY, sin alteraciones estructurales.

Por anomalías congénitas incompatibles con la vida, los padres solicitan interrupción voluntaria del embarazo. Por vía vaginal se obtiene un recién nacido muerto, de sexo indefinido, con un peso 745 gramos, menor de percentil 3, talla de 29 cm, menor de percentil 3. Microtia bilateral de tipo I, se observó agenesia del canal auditivo externo, hipertelorismo ocular severo, frente amplia, el labio fisurado central, paladar fisurado, boca pequeña, micrognatia severa, cuello corto, tórax estrecho, con abdomen deformado por protrusión de vísceras abdominales, pero contenidas por pared abdominal muy delgada, además inserción de cordón umbilical muy amplia, sin salida de órganos abdominales a través de la hernia umbilical (Figuras 2, 3, y 4). También se evidencia sindactilia completa de manos y pies. En los estudios radiológicos se observó hemivértebra cervical, hipoplasia severa de la mandíbula, los huesos largos curvos, adelgazados y angulados (Figura 5). La imagen de la tomografía axial revela la profusión de las vísceras abdominales (Figura 6).

El informe del caso y la publicación de las fotografías se realizan con el consentimiento informado firmado de los padres.

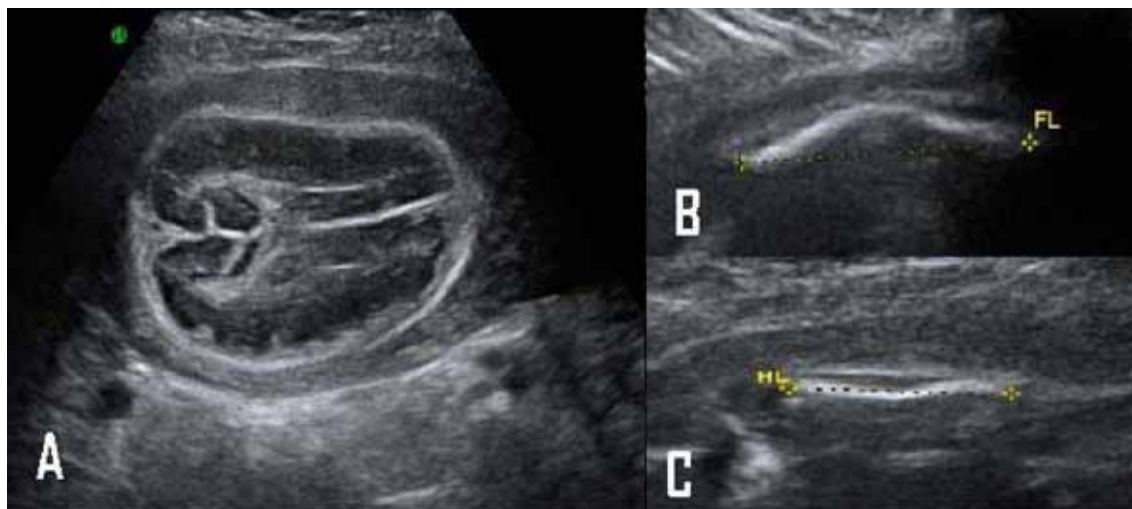


Figura 1. Imágenes por ultrasonido: A. corte axial de la cabeza, hipomineralización evidente del cráneo y la deformación con la presión del transductor. B y C. Fémur y húmero con longitud muy por debajo del percentil 5, delgados, curvos y con fémur angulado.



Figura 2. Recién nacido con síndrome de OPD2, vista anterior. Hipertelorismo, labio fisurado, boca pequeña, micrognatia severa. Las cuatro extremidades deformadas, sindactilia, defecto de la pared abdominal, onfalocele.



Figura 4. Acercamiento a cara. Hipertelorismo ocular, labio fisurado, boca muy pequeña, micrognatia severa, cuello corto y sindactilia.



Figura 3. Recién nacido con síndrome de OPD2, vista lateral. Nótese la protrusión de vísceras abdominales pero contenidas por la pared abdominal, así como la inserción amplia del cordón umbilical lo que sugiere un onfalocele.

DISCUSIÓN

Las displasias óseas son un grupo de trastornos del desarrollo del esqueleto que son genéticamente y clínicamente heterogéneas. Su prevalencia estimada es de 1 por cada 4000 nacimientos, e incluye las displasias que se caracterizan por la osteogénesis imperfecta y las osteocondrodiasplasias. Las osteocondrodiasplasias son el resultado de mutaciones de los genes esenciales para el desarrollo de huesos y cartílagos. La presentación clínica está dominada por anomalías esqueléticas, sus manifestaciones pueden ser limitadas en el hueso, pero en la mayoría de los casos el tejido no esquelético está alterado (6).

En las osteocondrodiasplasias se produce talla baja, con desproporción entre los segmentos corporales. Se clasifican de acuerdo a las estructuras óseas comprometidas, como el cráneo, los huesos



Figura 5. Rayos X total del recién nacido. Hemivértebra cervical, con huesos largos cortos, curvos y angulados, hallazgos muy marcados en el húmero y el fémur.



Figura 6. Imagen de la tomografía axial, con corte transversal a nivel abdominal. Nótese el contenido abdominal, donde las asas intestinales están fuera del marco óseo de las costillas (feto en decúbito supino).

largos (epífisis, metafisis o diáfisis), vértebras y costillas. Por estas características la evaluación radiográfica de estos pacientes debe incluir imágenes completas de la totalidad del esqueleto (6).

Aunque algunas condrodisplasias pueden ser fácilmente diagnosticadas, la mayoría requieren de un análisis de la historia clínica que incluya información de la familia, un examen físico exhaustivo, radiografías, exámenes de laboratorio y cariotipo de alta resolución para descartar alteraciones cromosómicas numéricas o estructurales. El proceso implica el reconocimiento de patrones complejos de compromiso óseo y defectos congénitos asociados, estos últimos característicos de los diferentes síndromes con condrodisplasias, teniendo en cuenta que algunos de ellos son incompatibles con la vida.

Aquí, presentamos un caso con hallazgos en ecografía prenatal, examen físico y radiológicos del recién nacido con características faciales, óseas, mas sindactilia, defectos renales y de pared abdominal, que llevan al diagnóstico clínico de síndrome de otopalatodigital tipo 2 (OPD2).

El síndrome OPD2 es causado por una mutación en el gen FNLA con locus Xq28, que codifica la proteína filamina A (5). Esta proteína pesa 280 KD y es una proteína de unión a actina, que entretiene los filamentos de actina en las redes ortogonales en el citoplasma cortical y participa en el anclaje de proteínas de membrana a través del citoesqueleto de actina. La remodelación del citoesqueleto es crucial para la modulación de la forma celular y la migración.

Filamina A es una proteína que regula la organización del citoesqueleto de actina mediante la interacción con integrinas, los complejos de receptores transmembrana y el sistema de segundos mensajeros (7,8). La pérdida de una función de la filamina por lo general produce un estado embrionario letal en los varones, y en las mujeres se manifiesta como un trastorno en la migración neuronal periventricular llamado heterotopia (8).

Patrones de herencia recesiva, dominante y semi-dominante se han descrito ligada al cromosoma X (1,2), con una probabilidad de repetición de 25 a 50%, por lo cual se requiere idealmente un estudio molecular del caso y de la madre.

Hay pocos casos de síndrome de OPD2 reportados en la literatura, probablemente debido a su alta tasa de mortalidad en útero o la temprana mortalidad en la vida postnatal, produciendo poco interés en los padres o en los médicos tratantes. Aquí presentamos un nuevo caso de OPD2 con un enfoque prenatal orientado en los hallazgos de la

ecografía obstétrica hacia una displasia ósea letal, con compromiso renal y onfalocele. Los hallazgos del examen físico del recién nacido, las imágenes radiológicas, y un estudio cromosómico normal, permitieron llegar al diagnóstico clínico de síndrome oto-palato-digital tipo 2, con lo cual se logró proporcionar asesoramiento genético y reproductivo adecuado a una pareja con expectativa reproductiva, guiado por un grupo interdisciplinario de obstetras y genetistas.

CONCLUSIÓN

Se reporta un caso de síndrome de osteocondrodisplasia asociado a alteraciones craneofaciales, renales y de pared abdominal, clasificado como síndrome otopalatodigital tipo 2. El diagnóstico prenatal permitió al equipo multidisciplinario asesorar a la familia en la toma de decisiones.

Agradecimientos: Damos las gracias a todos los colaboradores de vigilancia epidemiológica de malformaciones congénitas en el Hospital Universitario del Valle (HUV), que utiliza la metodología del ECLAMC. Agradecemos también al grupo de investigación de MACOS y el comité de medicina materno fetal en el HUV.

REFERENCIAS

1. Marino-Enriquez A, Lapunzina P, Robertson SP, Rodriguez JI. Otopalatodigital syndrome type 2 in two siblings with a novel filamin A 629G-T mutation: clinical, pathological, and molecular findings. *Am J Med Genet* 2007;143A:1120-5.
2. Mckusick V, Bocchini C, Kniffin C. Online Mendelian Inheritance in Man OMIM [base de datos en Internet]. OTOPALATODIGITAL SYNDROME, TYPE II; OPD2. Baltimore: Johns Hopkins University. [Actualizada 28 de Julio de 2009; acceso 10 abril 2009]. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgi?id=304120>
3. Young K, Barth CK, Moore C, Weaver DD. Otopalatodigital syndrome type II associated with omphalocele: report of three cases. *Am J Med Genet* 1993;45:481-7.
4. Verloes A, Lesenfants S, Barr M, Grange DK, Journel H, Lombet J, et al. Fronto-otopalatodigital osteodysplasia: clinical evidence for a single entity encompassing Melnick-Needles syndrome, otopalatodigital syndrome types 1 and 2, and frontometaphyseal dysplasia. *Am J Med Genet* 2000;90:407-22.
5. Robertson SP. Filamin A: phenotypic diversity. *Curr Opin Genet Dev* 2005;15:301-7.
6. Firth H, Hurst A. Oxford desk reference: Clinical genetics. Oxford University Press. 2007.
7. Tu Y, Wu S, Shi X, Chen K, Wu C. Migfilin and Mig-2 link focal adhesions to filamin and the actin cytoskeleton and function in cell shape modulation. *Cell* 2003;113:37-47.
8. Robertson SP, Twigg SR, Sutherland-Smith AJ, Biancalana V, Gorlin RJ, Horn D, et al. Localized mutations in the gene encoding the cytoskeletal protein filamin A cause diverse malformations in humans. *Nature Genet* 2003;33:487-91.
9. Johnson JN, Hartman TK, Krych EH, Seferian EG, Ouellette Y. Tracheomalacia in siblings with otopalatodigital syndrome. (Letter) *Am J Med Genet* 2008;146A:1347-9.

Documentos

Cáncer cérvicouterino y virus del papiloma humano

Guadalupe Zaldívar Lelo de Larrea.¹, Francisco Martín Molina.⁴, Carlos Francisco Sosa Ferreyra.², Javier Ávila Morales.¹, Miguel Lloret Rivas.¹, Monserrat Román Lara.³, Genaro Vega Malagón.¹

¹ Facultad de Medicina, ² Facultad de Ciencias Naturales, ³ Facultad de Química, Universidad Autónoma de Querétaro, México. ⁴ Banco de Células Madres de Andalucía, España.

RESUMEN

El cáncer cérvicouterino (CaCu) es la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres de todo el mundo, a pesar de la implementación de la citología de cérvix para su prevención. Esto se debe a la baja sensibilidad y especificidad de la prueba, lo cual apoya a un cambio urgente en la forma de tamizaje para su detección. Ahora se sabe que la infección persistente por virus del papiloma humano de alto riesgo (HR-HPV) es la causa de la totalidad de los casos de CaCu. En la actualidad se están utilizando vacunas frente a dos (Bivalente: HPV-16 y HPV-18) o cuatro (Tetravalente: HPV-6 HPV-11, HPV-16 y HPV-18) de las cepas de HR-HPV que causan la mayoría de los casos de CaCu. El propósito de este artículo es proporcionar una revisión de las características principales del virus y de los mecanismos que se echan a andar bajo la infección persistente de las células cervicales, lo cual conduce a la proliferación desordenada y a la malignización de las células infectadas. Es necesario que el virus se integre al genoma de la célula epitelial para que inicie la expresión de las oncoproteínas virales E6 y E7 lo cual conducirá al desarrollo del CaCu.

PALABRAS CLAVE: *Cáncer cérvicouterino, virus del papiloma humano, oncoproteína E6, oncoproteína E7, Papanicolaou*

SUMMARY

Cervical cancer (CC) is the second cause of death for cancer in women worldwide in spite of the implementation of cervix cytology screenings for its prevention. The low sensibility and specificity of the test reduce the potential benefits of these screenings and supports urgent improvements in early detection tests for CC. It is now known that persistent infection with the high-risk human papilloma virus (HR-HPV) is the causal agent of almost all cases of CC. HR-HPV vaccines effective against two (Bivalent: HPV-16 and HPV-18) or four (Tetravalent: HPV-6 HPV-11, HPV-16 and HPV-18) strains that are responsible of the majority of the CC cases have been licensed in several countries. The present study aims to provide a review of the principal characteristics of the HR-HPV virus and of the mechanisms that take to the persistent infection of the cervical cells leading to abnormal proliferation and malignancy. It is necessary that the virus integrates into the genome of the epithelial cell to initiates the expression of the E6 and E7 viral oncoproteins which will lead to the development of the CC.

KEY WORDS: *Cervical cancer, human papillomavirus, oncoprotein E6, oncoprotein E7, Papanicolaou*

INTRODUCCIÓN

El cáncer cérvicouterino (CaCu) es el segundo cáncer en frecuencia en mujeres de todo el mundo. La mayoría de los casos ocurren en países en vías de desarrollo (1-3). La infección por el virus del papiloma humano (HPV) ha sido reconocido como un factor etiológico para el desarrollo del CaCu (4-6). Se han descrito más de 120 tipos de HPV y aproximadamente una tercera parte de ellos son capaces de infectar el epitelio del tracto genital (7,8). Otros tumores relacionados con el HPV son del canal anal, vagina, vulva, pene y oral, de tal manera que se ha estimado que el HPV es responsable del 5,2% de todos los cánceres en el mundo (9,10).

Los HPV tienen tropismo por las células epiteliales. Así, pueden producir infecciones tanto de piel como de mucosas. Los virus que son capaces de infectar las mucosas se dividen en genotipos de alto y bajo riesgo, de acuerdo a si su infección puede conducir o no al desarrollo de cáncer. Los HPV 6 y 11 producen verrugas benignas en el tracto genital, y no son oncogénicos. La infección está caracterizada por lesiones verrugosas y el tratamiento para su eliminación es costoso. Por otro lado, los HPV de alto riesgo (HR-HPV), causan lesiones mucho menos evidentes y son clasificados como potencialmente oncogénicos, ya que están asociados con más del 99% de los cánceres del cérvix. El número de HR-HPVs varían entre 13 y 19, pero los tipos HPV 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56 y 58 conllevan constantemente un alto riesgo (3,6). De estos, el HPV16 se encuentra en aproximadamente el 60% de todos los CaCu, mientras el HPV18 está involucrado en un 10-20%, mientras los HPV tipo 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 y 73 juntos constituyen el 20-30% restante de los CaCu [3]. El HPV ha sido implicado en el 85% del cáncer del canal anal, 50% del cáncer de vulva, vagina y pene, 20% del cáncer orofaríngeo y 10% del cáncer laríngeo y esofágico (11,12). A pesar de que la tasa de progresión carcinogénica es relativamente baja, las infecciones con HR-HPV se encuentran en la mayoría de los cánceres cérvicouterinos humanos (5,6).

Se requieren criterios claros para clasificar a los HPV en grupos de alto o bajo riesgo, basados en estudios epidemiológicos y moleculares, que provean el riesgo estimado sobre la evidencia funcional del potencial oncogénico de los diferentes tipos de HPV.

Los HPV son altamente transmisibles y la mayoría de los hombres y mujeres sexualmente activos adquirirán la infección durante su vida. Las infecciones genitales por el HPV son transmitidas

principalmente por contacto sexual, pero no exclusivamente durante el coito. Mientras la mayoría de las infecciones son transitorias y benignas, la infección genital persistente con ciertos genotipos virales pueden conducir al desarrollo de lesiones precancerosas y de cáncer en la región anogenital.

Muchos virus que originan infecciones persistentes debido a su capacidad de modular o evadir la respuesta inmune, son caracterizados por una replicación viral continua a bajos o altos niveles (por ejemplo, el virus de la inmunodeficiencia humana y el virus de la hepatitis B) o por periodos de reactivación de una infección latente seguida por intervalos libres de la enfermedad (por ejemplo, el virus del herpes simple). Esto puede conducir a una variedad de problemas crónicos incluyendo neoplasias, inmunosupresión, enfermedades autoinmunes y falla orgánica selectiva (1,13).

Las mujeres son infectadas por alguno de estos virus poco tiempo después del inicio de la vida sexual activa, y la mayoría de las infecciones ocurren en mujeres menores de 25 años (14,15). Después de esa edad, la prevalencia disminuye rápidamente. En mujeres de edad media, las infecciones por HPV son transitorias, volviendo a observarse un incremento en las infecciones en mujeres de 30 años (16).

El CaCu está caracterizado por una fase premaligna bien definida, la cual puede ser detectada por examen citológico de células cervicales exfoliadas (prueba de Papanicolaou). Desde la implementación de la citología (Pap), la tasa del CaCu ha disminuido considerablemente (17), y a pesar de que la mayoría de las mujeres que han fallecido por CaCu nunca se realizaron una prueba de Pap, muchas de ellas recibieron resultados negativos de su prueba. Esto se debe a que la sensibilidad de la citología es limitada por el error del muestreo, donde pocas células son colocadas en el frotis, agregándose el error de interpretación, donde pocas células anormales no son identificadas entre la multitud de células normales que también se encuentran en el frotis cervical bien tomado. El error de muestreo más común es la falta de células de la zona de transición cervical (18). Otro problema asociado al Pap, se reporta como resultado ASCUS (de sus siglas en inglés atypical squamous cells of undetermined significance = células atípicas escamosas de significado incierto), el cual es un hallazgo citológico sugestivo, pero no concluyente de lesiones escamosas intraepiteliales. Esto genera incertidumbre en el médico hacia la conducta a seguir. ASCUS permanece como una entidad que se reporta en 5-10% de las pruebas de Pap (17).

Los cambios premalignos cervicales represen-

tan un espectro de anormalidades histológicas que van desde un NIC 1 (displasia leve), NIC 2 (displasia moderada) y NIC 3 (displasia severa/carcinoma in situ) hasta cáncer invasivo (2). Aunque el tratamiento de los cambios cervicales premalignos es eficaz, también es un procedimiento ineficiente. Esto se debe a las incertidumbres que rodean a la historia natural de la neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Las pruebas citológicas e histológicas, no pueden distinguir a las pocas mujeres con frotis anormales, que progresarán hacia un cáncer invasivo de la vasta mayoría que presentan anormalidades que presentarán regresión espontánea (1).

En los últimos años, con la intensa investigación que se ha realizado sobre la patogénesis del CaCu, se ha logrado un gran progreso en la comprensión de esta enfermedad. La infección genital con HR-HPV es muy común, y la mayoría de los individuos se curan de la infección con el tiempo, pero aproximadamente el 15% de las pacientes, no pueden eliminar el virus. La infección persistente con un virus HR-HPV es el principal factor de riesgo para desarrollar cáncer del tracto genital inferior (7,19,20). Debido a la infección persistente del cérvix con genotipos carcinogénicos del HPV, se introdujo la prueba de detección del ADN del HPV para el tamizaje de CaCu (20). Después de 8 años de seguimiento, utilizando los dos tipos de test en la India, observaron que el diagnóstico por ADN reducía en un 53% el número de casos con cáncer cervical avanzado y en un 47% el número de muertes. Sin embargo, el método Pap sólo redujo en un 25% el número de casos con cáncer avanzado y sólo un 11% el número de muertes (21-23).

CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Los HPVs son virus pequeños ADN de doble cadena, de la familia Papovaviridae. Aunque el genoma viral puede variar ligeramente entre los diferentes tipos de HPV, se acepta que típicamente contienen cerca de 8.000 pb y codifica en ocho o nueve marcos abiertos de lectura, los cuales son transcritos como ARNm policistrónicos (24,25) (Figura 1). La cápside del virus está formada por dos proteínas. La proteína L1 es el elemento estructural primario, encontrándose 360 copias de la proteína organizada en 72 capsómeros en los viriones infectantes (26). La proteína L2 es un componente menor del virión y se cree que puede estar presente en el centro de los capsómeros pentavalentes en los vértices del virión (27). Esta proteína L2 interviene en la entrada del virus a las células, en la localización de los componentes virales en el núcleo, en

la unión al ADN, en la formación de la cápside y en la estabilidad (13). Ambas proteínas juegan un papel muy importante en mediar la eficiencia de la infectividad del virus (25,27). La infección por HPV requiere que las partículas virales accedan a la capa basal epitelial y penetren a las células basales en división. Es bien conocido que previo a que los HPVs establezcan una infección, tienen que experimentar un complicado proceso para unirse y entrar a la célula huésped (28). Hay controversia sobre la naturaleza del receptor viral, pero se cree que son los proteoglicanos heparán sulfato (HSPGs) los receptores iniciales. Se ha observado que L2 de todos los virus HPVs secuenciados, contienen en su extremo amino terminal una secuencia consenso que es escindido por furina, una pro-proteína convertasa, y la escisión por furina (29) se supone es necesaria para la unión y entrada del virus a la célula, ya que esto provoca un cambio conformacional de la cápside viral, seguido de la liberación de los HSPGs para la posterior asociación con un receptor putativo secundario, que se cree es una integrina 6 (4,27,28,30,31). Otros estudios evidencian que el rompimiento de furina puede llevarse a cabo en la superficie celular o dentro de un compartimiento endosomal temprano (30), y las cápsides se liberan en un compartimiento endosomal tardío, llevando a liberar el genoma asociado del endosoma hacia el citoplasma por un mecanismo que involucra el extremo C-terminal de L2 (32).

CICLO DE VIDA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

El ciclo de vida del HPV está ligado al programa de diferenciación de la célula huésped infectada, el queratinocito, pero la expresión de altos niveles de proteínas virales y el ensamblaje viral ocurren exclusivamente en las capas superiores, es decir, en el estrato espinoso y en el epitelio granuloso del epitelio escamoso (33). Las células en la capa basal consisten en células troncales y células en tránsito que se están dividiendo continuamente y proveen un reservorio de células para las regiones suprabasales (34). La infección de estas células por el HPV conduce a la activación de la expresión en cascada de los genes virales que provoca la producción de aproximadamente 20 a 100 copias extracromosómicas del ADN viral por célula. Este promedio de número de copias es establemente mantenido en las células basales indiferenciadas a través del curso de la infección (4,34). La integración viral es más común que ocurra en las células que contienen este número de episomas. En los episomas, la expresión de genes virales es mínima y en parti-

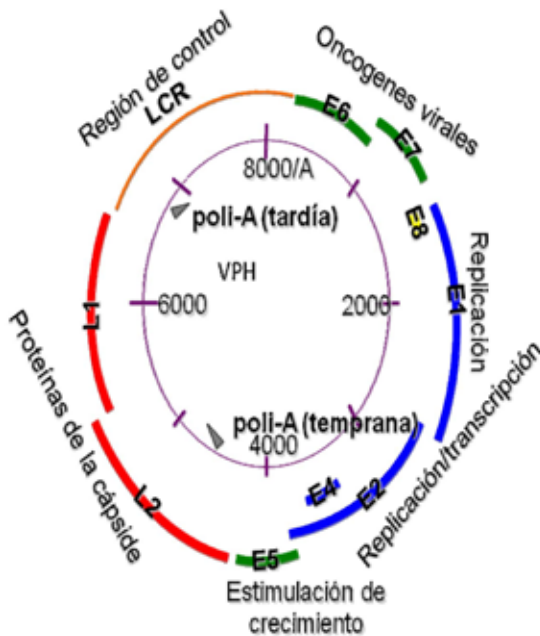


Figura 1. Virus del papiloma humano. LCR= regulación de la expresión génica y replicación viral. E6 y E7 considerados oncogenes ya que sus proteínas se unen a p53 y pRb, respectivamente. E1 y E2 son genes de expresión temprana necesarios para la replicación y transcripción del genoma viral. E4 es necesario para el ensamblaje y liberación viral. L1 y L2 codifican para las proteínas de la cápside.

cular, la expresión de los oncogenes E6 y E7 está bajo un control muy estricto, y sus proteínas son discretamente detectables. Cuando el queratinocito infectado entra al compartimento de diferenciación, sale del ciclo celular, hay una regulación positiva de la expresión de los genes virales, ocurre la replicación del ADN viral y entonces el número de copias virales aumenta al menos a 1000 copias/célula, y se observa abundante expresión de los genes tempranos E6 y E7 y de los genes tardíos (Figura 1) (35). Las infecciones genitales por el HPV son transmitidas principalmente por contacto sexual, se considera que a través de microabrasiones del epitelio que expone a la infección viral a las células de la capa basal (4,36).

INTEGRACIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Los HPVs pueden encontrarse en el material cervical en forma de episomas, en formas integradas o en forma mixta que contiene ambas. La in-

tegración usualmente causa delección o alteración del gen viral regulador E2, mientras retiene un segmento variable que incluye a los oncogenes E6 y E7 y la región reguladora corriente arriba. La sobreexpresión de E2 por los promotores heterólogos en las células huésped con el HR-HPV integrado, puede reprimir al promotor temprano del virus provocando una disminución drástica en la expresión de los genes E6 y E7. Así, la integración del HR-HPV y la delección o alteración de E2 conduce al aumento de expresión de los oncogenes virales (37). Las células que tienen integrado al HR-HPV adquieren una ventaja de crecimiento sobre las células que albergan episomas del HR-HPV (el estado natural del virus en infecciones productivas) y muestran un aumento de inestabilidad genómica (38,39).

La integración viral al genoma de la célula huésped ocurre corriente abajo de la expresión de los genes tempranos E6 y E7, frecuentemente en la región E1 o E2; esta interrupción provoca la pérdida del control negativo de la expresión del oncogén por la expresión de la proteína del gen regulador viral E2. Los transcritos derivados del virus integrado son más estables que los derivados del ADN viral episomal, y la integración del HPV 16 ha sido asociado con una ventaja de crecimiento selectiva en las células afectadas (38-40).

La prevalencia en células exfoliadas de cérvix o de tejido cervical de episomas o formas integradas del HPV o ambas, varía según el grado de severidad de la enfermedad, del tipo de HPV que se encuentre presente y del método utilizado para determinar el estado físico del virus (31,32,41). Se ha propuesto que la identificación de formas integradas del HPV podría ser un biomarcador muy útil para la enfermedad progresiva. Sin embargo, hay varios problemas con esta propuesta. Primero, la identificación del pequeño número de formas integradas sobre una base de formas episomales es un reto técnico cuando sólo están disponibles células exfoliadas para el análisis. Segundo, si los genomas integrados están transcripcionalmente silentes, o si se obtienen poco tiempo después de la integración, entonces su detección puede tener una utilidad pronóstica limitada (4). Aunque las formas integradas se detectan en más del 40% de las mujeres con NIC 3, la transcripción activa de las formas integradas se han reportado solamente en el 15% de las pacientes (4,40). La detección de transcritos derivados de virus integrados nos proporcionaría información pronóstica más útil. Sin embargo, se ha demostrado que en los queratinocitos cervicales a los cuales se integrará el virus, solamente puede haber transcritos después de que ocurra una disminución del número de episomas que expresen

E2 (34). Esta pérdida del gen E2 en los episomas se asocia con la activación endógena de los genes antivirales aumentando la expresión de los oncogenes virales en las células que poseen las formas integradas (34,42).

Una vez que el virus logra penetrar a la célula huésped inicia la expresión de sus genes. Los productos de los genes pueden ser divididos en tempranos (E) y tardíos (L), dependiendo del momento en que se expresan durante el ciclo de vida viral. Las moléculas críticas en la replicación viral son E6 y E7, las cuales inactivan funcionalmente los productos de dos genes supresores de tumores muy importantes, el gen p53 y Rb, respectivamente. Ambos oncogenes inducen la proliferación, inmortalización y transformación maligna de las células infectadas.

DE LA INFECCIÓN AL CÁNCER

Los virus infectan los queratinocitos basales primitivos, pero los niveles de expresión elevada de proteínas virales y el ensamblaje viral, ocurren exclusivamente en las capas del estrato espinoso y granuloso del epitelio escamoso (Figura 2) (33). La expresión de genes virales está confinada al queratinocito, y no hay evidencia de que tales genes se expresen en otra célula que no sea queratinocito. Poco después de la infección, la replicación de los episomas virales parece ser independiente del ciclo celular y se producen aproximadamente de 50 a 100 copias por célula (8). Se cree que la célula deja este estado primitivo para transformarse en una célula proliferativa del epitelio. En esta etapa la expresión viral es mínima, la expresión de los oncogenes virales E6 y E7 están bajo un control muy estricto, por lo que sus transcritos son escasa-

mente detectables. Cuando el queratinocito entra al estatus de diferenciación, sale del ciclo celular e inicia un aumento masivo en la expresión de los genes virales, formándose al menos 1000 copias de virus por célula, con abundante expresión de los genes tempranos E6 y E7 y la expresión de genes tardíos (35).

El HPV codifica sólo una proteína para la replicación del ADN, la enzima E1 y además de esta la proteína viral E2, fuera de ello, la replicación viral es totalmente dependiente de la maquinaria de síntesis del ADN celular. El problema para los virus es que las ADN polimerasas celulares y los factores de replicación sólo se producen en células con mitosis activa. Para resolver este problema, los virus codifican proteínas del ciclo de vida viral, que reactivan la síntesis de ADN celular en células sin ciclo celular, inhibe la apoptosis y retarda el programa de diferenciación del queratinocito infectado, creando un ambiente que es permisivo para la replicación del ADN viral (43). Los detalles a fondo no son bien conocidos, pero los genes virales centrales para estas funciones son el E6 y el E7 (8).

En esta estrategia de replicación el ADN viral se replica y el virus se ensambla en una célula que estaba destinada a morir por causas naturales; no hay citólisis inducida por el virus, no hay necrosis y de ahí que no induzca inflamación, lo cual dificulta la activación de las células dendríticas y del inicio de una respuesta inmune efectiva. Este virus no produce viremia, por lo que pasa desapercibido por el sistema inmune. Además, al igual que todos los ADN virus, tiene mecanismos para inhibir la síntesis de interferón por la célula huésped. Estas estrategias virales generan infecciones crónicas por largos periodos de tiempo sin que el huésped se entere.

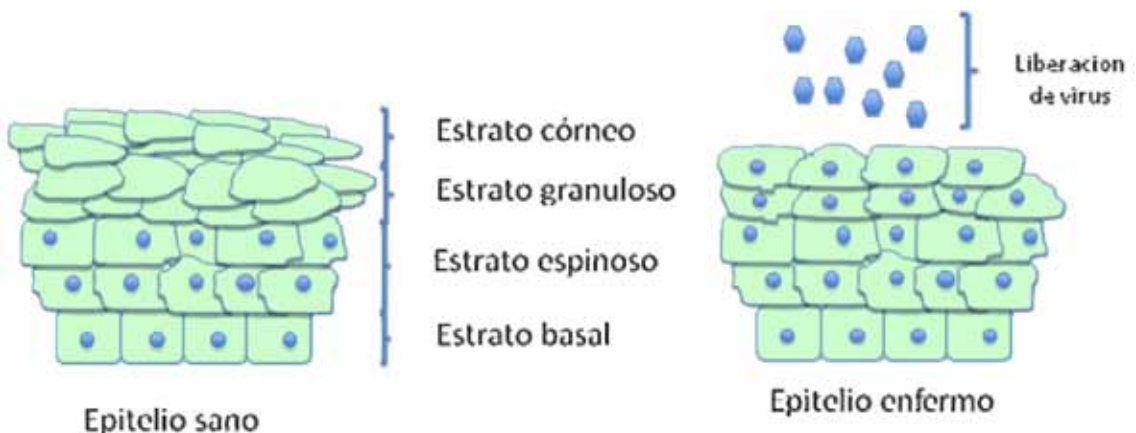


Figura 2. Se muestran las diferencias en las capas del epitelio cervical cuando está sano y cuando está infectado por el virus del papiloma humano.

Durante la fase inicial de infección, el HPV existe como un episoma nuclear, pero la integración del HR-HPV al ADN del genoma huésped es un paso importante en la progresión neoplásica del cérvix (44). La integración causa delección o alteración del gen regulador viral E2, en tanto retiene un segmento variable que incluye a los genes E6 y E7, lo cual origina el incremento de la expresión de los oncogenes virales (37,38). Las células que contienen al virus integrado, adquieren ventajas de crecimiento sobre las que contienen episomas virales, lo cual provoca la expansión clonal de estas células. Estas células tienen inestabilidad genómica lo que conduce a la progresión de la malignización (37,45).

REFERENCIAS

- Woodman C, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer* 2007;7:11-20.
- Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006;24:S3/11-25.
- Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, *et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
- Bosch F, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244-65.
- zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002;2:342-50.
- Walboomers J, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, *et al.* Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-9.
- Stanley M, Pett MR, Coleman N. HPV: from infection to cancer. *Biochem Soc Trans* 2007;35:1456-60.
- Moody C, Laimins LA. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. *Nat Rev Cancer* 2010;10:550-60.
- Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006;118:3030-44.
- de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, *et al.* Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:453-9.
- Pereira R, Hitzeroth II. Insights into the role and function of L2, the minor capsid protein of papillomaviruses. *Arch Virol* 2009;154:187-97.
- Garland SM, Smith JS. Human Papillomavirus Vaccines. Current status and future prospects. *Drugs* 2010;70:1079-98.
- Martinic M, von Herrath, MG. Novel strategies to eliminate persistent viral infections. *Trends Immunol* 2008;29:116-24.
- Smith J, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *J Adolesc Health* 2008;43:S5-25.
- Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer. Datos Nacionales 2008. In, INEGI.
- Bosch FX, de Sanjose S. The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Dis Markers* 2007;23:213-27.
- Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, Matchar DB. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000;132:810-9.
- Boulet G, Horvath CA, Berghmans S, Bogers J. Human papillomavirus in cervical cancer screening: important role as biomarker. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:810-7.
- Liaw K, Hildesheim A, Burk RD, Gravitt P, Wacholder S, *et al.* A prospective study of human papillomavirus (HPV) type 16 DNA detection by polymerase chain reaction and its association with acquisition and persistence of other HPV types. *J Infect Dis* 2001;183:8-15.
- Mayrand M, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, *et al.* Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1579-88.
- Castle P, Fetterman B, Thomas Cox J, Shaber R, Poitras N, Lorey T, Kinney W. The Age-Specific Relationships of Abnormal Cytology and Human Papillomavirus DNA Results to the Risk of Cervical Precancer and Cancer. *Obstet Gynecol* 2010;116:76-84.
- Idelevich P, Krist D, Schechter E, Lew S, Elkeles A, Terkieltaub D, *et al.* Screening for cervical neoplasia: A community-based trial comparing Pap staining, human papilloma virus testing, and the new bi-functional cellDetect® stain. *Diagn Cytopathol* 2011;doi:10.1002/dc.21729.
- Weinberg C. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med* 2009;360:1385-94.
- Hebner C, Laimins A. Human papillomaviruses: basis mechanisms of pathogenesis and oncogenicity. *Rev Med Virol* 2006;16:83-97.
- Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)* 2006;110:525-41.
- Hagensee M, Yaegashi N, Galloway DA. Self-assembly of human papillomavirus type 1 capsids by expression of the L1 protein alone or by coexpression of the L1 and L2 capsid proteins. *J Virol* 1993;67:315-22.
- Modis Y, Trus BL, Harrison SC. Atomic model of the papillomavirus capsid. *Embo J* 2002;21:4754-62.
- Richards R, Lowy DR, Schiller JT, Day PM. Cleavage of the papillomavirus minor capsid protein, L2, at a furin consensus site is necessary for infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:1522-7.
- Day P, Lowy DR, Schiller, JT. Heparan Sulfate-Independent Cell Binding and Infection with Furin-Precleaved Papillomavirus Capsids. *J Virol* 2008;82:12565-8.
- Li W, Wang W, Si M, Han L, Gao Q, Luo A, *et al.* The physical state of HPV16 infection and its clinical significance in cancer precursor lesion and cervical carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008;134:1355-61.

31. Doorbar J. The papillomavirus life cycle. *J Clin Virol* 2005;32:S7-15.
 32. Klaes R, Woerner SM, Ridder R, Wentzensen N, Duerst M, Schneider A, *et al.* Detection of high-risk cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer by amplification of transcripts derived from integrated papillomavirus oncogenes. *Cancer Res* 1999;59:6132-6.
 33. Pett M, Herdman MT, Palmer RD, Yeo GS, Shivji MK, Stanley MA, *et al.* Selection of cervical keratinocytes containing integrated HPV16 associates with episome loss and an endogenous antiviral response. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:3822-7.
 34. Middleton K, Peh W, Southern S, Griffin H, Sotlar K, Nakahara T, *et al.* Organization of human papillomavirus productive cycle during neoplastic progression provides a basis for selection of diagnostic markers. *J Virol* 2003;77:10186-201.
 35. Longworth M, Laimins LA. Pathogenesis of Human Papillomaviruses in Differentiating Epithelia. *Microbiol Mol Biol Rev* 2004;68:362-72.
 36. Alazawi W, Pett M, Arch B, Scott L, Freeman T, Stanley MA, Coleman N. Changes in cervical keratinocyte gene expression associated with integration of human papillomavirus 16. *Cancer Res* 2002;62:6959-65.
 37. Jeon S, Allen-Hoffman BL, Lambert PF. Integration of Human Papillomavirus Type 16 into the Human Genome Correlates with a Selective Growth Advantage of Cells. *J Virol* 1995;69:2989-97.
 38. Jeon S, Lambert PF. Integration of human papillomavirus type 16 DNA into the human genome leads to increased stability of E6 and E7 mRNAs: Implications for cervical carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:1654-8.
 39. Andersson S, Safari H, Mints M, Lewensohn-Fuchs I, Gyllensten U, Johansson B. Type distribution, viral load and integration status of high-risk human papillomaviruses in pre-stages of cervical cancer (CIN). *Br J Cancer* 2005;92:2195-200.
 40. Herdman M, Pett MR, Roberts I, Alazawi WO, Teschen-dorff AE, Zhang XY, *et al.* Interferon-beta treatment of cervical keratinocytes naturally infected with human papillomavirus 16 episomes promotes rapid reduction in episome numbers and emergence of latent integrants. *Carcinogenesis* 2006;27:2341-53.
 41. Evander M, Frazer IH, Payne E, Qi YM, Hengst K, McMillan NA. Identification of the alpha6 integrin as a candidate receptor for papillomaviruses. *J Virol* 1997;71:2449-56.
 42. Bechtold V, Beard P, Raj K. Human papillomavirus type 16 E2 protein has no effect on transcription from episomal viral DNA. *J Virol* 2003;77:2021-8.
 43. Wentzensen N, Vinokurova S, von Knebel Doeberitz M. Systematic review of genomic integration sites of human papillomavirus genomes in epithelial dysplasia and invasive cancer of the female lower genital tract. *Cancer Res* 2004;64:3878-84.
 44. Pett M, Alazawi WO, Roberts I, Downen S, Smith DI, Stanley MA, *et al.* Acquisition of high-level chromosomal instability is associated with integration of human papillomavirus type 16 in cervical keratinocytes. *Cancer Res* 2004;64:1359-68.
 45. Duensing S, Münger K. The Human Papillomavirus Type 16 E6 and E7 Oncoproteins Independently Induce Numerical and Structural Chromosome Instability. *Cancer Res* 2002;62:7075-82.
-

Documentos

Algoritmos de derivación y confirmación diagnóstica de citología cervical atípica: desafíos para la actualización

Fanny López-Alegría, PhD^{1a}, Estela Arcos G., MSc^{1a}, Luis González E. MSc^{1b}, Dino Roberto Soares De Lorenzi², Orlando Quezada P.^{3c}

¹ Facultad de Enfermería, Universidad Andres Bello, Santiago, Chile. ² Departamento de Tocoginecología, Universidade de Caxias do Sul, Brasil. ³ Laboratorio de Citología del Servicio de Anatomía Patológica del Complejo Asistencial Barros Luco, Santiago, Chile.

^a Matrona. ^b Enfermero. ^c Tecnólogo Médico.

RESUMEN

El Programa Nacional de Pesquisa y Control del Cáncer Cervicouterino de Chile ha contribuido al descenso sostenido de la mortalidad por cáncer de cuello uterino. Para la reducción de esta mortalidad ha sido fundamental la citología exfoliativa del cérvix, la que no está exenta de resultados inciertos. En este sentido, los frotis clasificados como atípicos se consideran ambiguos por la presencia de anomalías celulares de difícil determinación, lo que se traduce en un diagnóstico de probabilidad incierta. En la literatura nacional como internacional, se manifiesta un notorio interés por unificar la nomenclatura citológica cervical y los algoritmos de derivación y confirmación diagnóstica, para el manejo clínico de las mujeres con anomalías citológicas cervicales y lesiones precursoras de cáncer cervicouterino. Por lo anterior, se considera relevante los estudios que proporcionen evidencia clínica epidemiológica actualizada, que permitan optimizar el cumplimiento del Programa Nacional de Cáncer Cervicouterino, conducentes al logro de los Objetivos Sanitarios del período 2011-2020.

PALABRAS CLAVE: *Papanicolaou, frotis atípico, células escamosas atípicas, algoritmo*

SUMMARY

The National Research and Control of Cervical Cancer in Chile had contributed to the sustained decline in mortality from cervical cancer. The exfoliative cytology of the cervix has been to reduce this mortality, which is not without uncertain results. The smears classified as atypical are considered ambiguous by the presence of cellular abnormalities difficult to determine, resulting in a diagnosis of uncertain probability. The literature, both nationally and internationally, is widespread interest to unify the nomenclature cervical cytology and the support of the derivation algorithms for the clinical management of women with cytologic abnormalities cervical and cervical cancer precursor lesions. Therefore, it is relevant to perform studies that provide updated epidemiological clinical evidence, to optimize the performance of the National Program for the achievement of health objectives for the period 2011-2020.

KEY WORDS: *Pap test, atypical smear, atypical squamous cells, algorithm*

INTRODUCCIÓN

En los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM), no se menciona como estrategia específica la prevención del cáncer cervicouterino, sin embargo, implícitamente se valora la contribución que aportan estas acciones de salud al logro de los ODM (1). En este contexto, el cáncer cervicouterino ha sido definido como “un caso de estudio para equidad en salud” (1), dado que el 85% de las muertes por esta causa, ocurren en los países en desarrollo, donde los programas de pesquisa no han tenido la efectividad esperada (1).

En Chile, el Programa Nacional de Pesquisa y Control del Cáncer Cervicouterino ha contribuido al descenso sostenido de la mortalidad por cáncer de cuello uterino, modificando la tasa de 11,9 por 100.000 mujeres en el año 1990 a 7,5 por 100.000 mujeres en 2008 (2). El objetivo primordial de este programa es “disminuir la tasa de mortalidad e incidencia por cáncer invasor a través de la detección en etapas preinvasoras y tratamientos adecuados y oportunos” (3).

Para el logro de este propósito, ha sido fundamental el aporte de la aplicación del test de tamizaje de citología exfoliativa del cérvix, que desde sus primeras descripciones morfológicas realizadas por George Papanicolaou, se ha mantenido sin cambios significativos. Lo que ha variado es la terminología para informar estas descripciones, especialmente la comunicación de resultados inciertos, como son las atipias citológicas (4).

ANTECEDENTES DE LA NOMENCLATURA DE LA CITOLOGÍA CERVICAL ATÍPICA

En 1943, Papanicolaou ideó un sistema de clasificación numérica para los hallazgos de los informes de la citología cervical, dividiendo las células exfoliadas en cinco clases, siendo la Clase II definida como “atípicas, pero sin evidencia de malignidad”. A fines de la década del 80, se incrementó los resultados clasificados como “los mal definidos términos de atipias, para designar anomalías o lesiones menos graves que displasias”. Incluso en aquella época, estos resultados inciertos representaban una dificultad para el manejo clínico de la paciente (5,6).

Para hacer frente a esta percepción de “caos de diagnóstico” en la citología cervical, el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos patrocinó, en diciembre de 1988, un Workshop con el fin de adoptar una terminología uniforme para denominar los resultados de la citología cervical. Esto originó una nueva clasificación, el Sistema Bethesda. En

esta, los expertos definieron el término de “células atípicas” como los casos en que los hallazgos citológicos son de naturaleza indeterminada, creándose las categorías “células escamosas atípicas de significado indeterminado” y “células glandulares atípicas de significado indeterminado”. Los informes citológicos, en los cuales las células eran descritas como atípicas, debían incluir una recomendación para su posterior evaluación con el fin de ayudar al clínico (7).

Tres años después (1991), el Instituto Nacional del Cáncer patrocinó un segundo Workshop para revisar el Sistema Bethesda. En este, se propuso que el citopatólogo valorara si los hallazgos de atipia escamosa o glandular de significado indeterminado favorecían un proceso reactivo o premaligno/maligno, con el fin de facilitar el manejo de la paciente (8,9,10).

Para actualizar nuevamente la nomenclatura del Sistema Bethesda, se realizó un tercer Workshop en abril del 2001, el que rige actualmente en los informes de la citología cervical (11). Una de las modificaciones más importantes se realizó en la categoría “células escamosas atípicas de significado indeterminado” que ahora se denomina “células escamosas atípicas (ASC)” y se subdividen en “células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS)” y “células escamosas atípicas no excluyente de lesión escamosa de alto grado (ASC-H)”. Estas últimas fueron definidas con el fin de distinguir una lesión con posibilidades de acercarse a carcinoma invasor de células escamosas, que tiene una conducta clínica diferente (12,13).

EXPERIENCIA INTERNACIONAL SOBRE DIRECTRICES EN PRÁCTICAS CLÍNICAS DE LA CITOLOGÍA CERVICAL

Con la intención de definir conductas clínicas en relación a las anomalías cervicales leves para apoyar la formulación de directrices clínicas, el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, entre los años 1996-2000, patrocinó el mayor de los ensayos clínicos realizados hasta hoy en relación a este tema, el ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) (14). En este ensayo clínico se escogieron al azar y distribuyeron equitativamente 3.488 mujeres con frotis ASCUS en 3 protocolos de conductas clínicas: i) colposcopia inmediata, ii) pruebas de ADN para detección del Virus del Papiloma Humano (VPH) y iii) seguimiento con citología. En estos protocolos se realizó un seguimiento por 24 meses a través de histología, que demostró que la tasa acumulativa de neoplasia cervical intraepitelial grado 3 (NIC 3) fue similar en los 3 protocolos, es decir, 8,3% para

colposcopia, 8,7% en VPH y 9,3% para citología (15,16,17). En el caso de las otras conductas de células escamosas atípicas no excluyentes de lesión de alto grado (ASC-H), estas fueron basadas en un consenso de expertos (18).

Paralelo al ensayo clínico ALTS, en el 2000 el Colegio Americano de Patólogos realizó una encuesta (19). Esta demostró que la mayoría de los laboratorios proporcionan recomendaciones de seguimiento en los informes de ASCUS, siendo la más frecuente repetir el test de Papanicolaou en diferentes intervalos de tiempo y la menos recomendada, la colposcopia con biopsia.

La gran diversidad de resultados citológicos con diagnóstico de atipias, creó controversias sobre su manejo clínico, lo que reforzó la intención de generar un consenso en las conductas clínicas. Esta idea se materializó en las primeras directrices prácticas clínicas para mujeres con anomalía citológica cervical y lesiones precursoras de cáncer cervical implementadas en Estados Unidos, basadas en evidencias (20). Estas directrices fueron copatrocinado por la Sociedad Americana de Patología Cervical y Colposcopia (ASCCP) realizada en septiembre de 2001(21). En estas, para el caso de ASCUS, no se llegó a un consenso de conducta única, recomendando adoptar una de las tres siguientes: i) la realización de dos test de Papanicolaou a los 6 y 12 meses; ii) colposcopia inmediata y iii) pruebas de ADN para los tipos de alto riesgo del Virus del Papiloma Humano (VPH). En los casos de informes citológicos con células escamosas atípicas que no excluye una lesión intraepitelial de alto grado (ASC-H) y las atipias glandulares (AGC), se recomendó la colposcopia inmediata como estrategia única y definida, debido a la alta probabilidad de lesión de alto grado (21,22).

Después de la implementación de estas directrices clínicas, se realizaron investigaciones bajo los parámetros contenidos en ellas, cuyos resultados hicieron evidente la necesidad de realizar algunos cambios, específicamente, en el manejo de las poblaciones de mujeres adolescentes, embarazadas y posmenopáusicas (23).

Como consecuencia de lo anterior, en la segunda conferencia patrocinada por la ASCCP en 2006, se elaboraron nuevas directrices específicas para estos grupos de mujeres, en la cual se confirmaron las tres conductas clínicas de ASCUS con variación de los intervalos de tiempo para su aplicación (repetición de Papanicolaou, la colposcopia inmediata y la prueba de VPH de alto riesgo). Para los ASC-H se ratificó la colposcopia inmediata. En una evaluación inicial, para las atipias glandulares (AGC), que son poco frecuentes y habitualmente asociadas a

una significativa condición subyacente neoplásicas, se propuso colposcopia con legrado endometrial y endocervical para todas las subcategorías de AGC (23,24,25).

INVESTIGACIONES BAJO LA NOMENCLATURA DEL SISTEMA BETHESDA 2001

La uniformidad de criterio tanto en la nomenclatura de la citología cervical atípica, como en las directrices de conducta clínica para su confirmación diagnóstica, han permitido realizar estudios comparativos de prevalencia y seguimiento longitudinal para conocer la historia natural de la citología cervical atípica. Los estudios realizados muestran que la prevalencia de frotis ASCUS varía de 0,2% en Mauritania a 7,8% en Egipto (26-34). En América Latina, específicamente en Brasil, encontramos diferencias de entre 0,32 a 3,96% (35-37). En Chile, en el área Sur de la Región Metropolitana de Santiago, se encontró una prevalencia de 0,67% en los Papanicolaou realizados el año 2005 (38). Con anterioridad, el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos (1992), definió para el diagnóstico de ASCUS una prevalencia esperada del 5% de las citologías cervicales y que una frecuencia mayor puede estar representando una clasificación citológica inadecuada (6,8). En relación al ASC-H, la prevalencia varió de 0,22% en la India hasta 8,8% en Sudáfrica, entre el 2004 a 2006 (27,39-45). Esta última investigación se diferencia de la gran mayoría de los estudios, en los cuales la prevalencia es inferior a 1% (44).

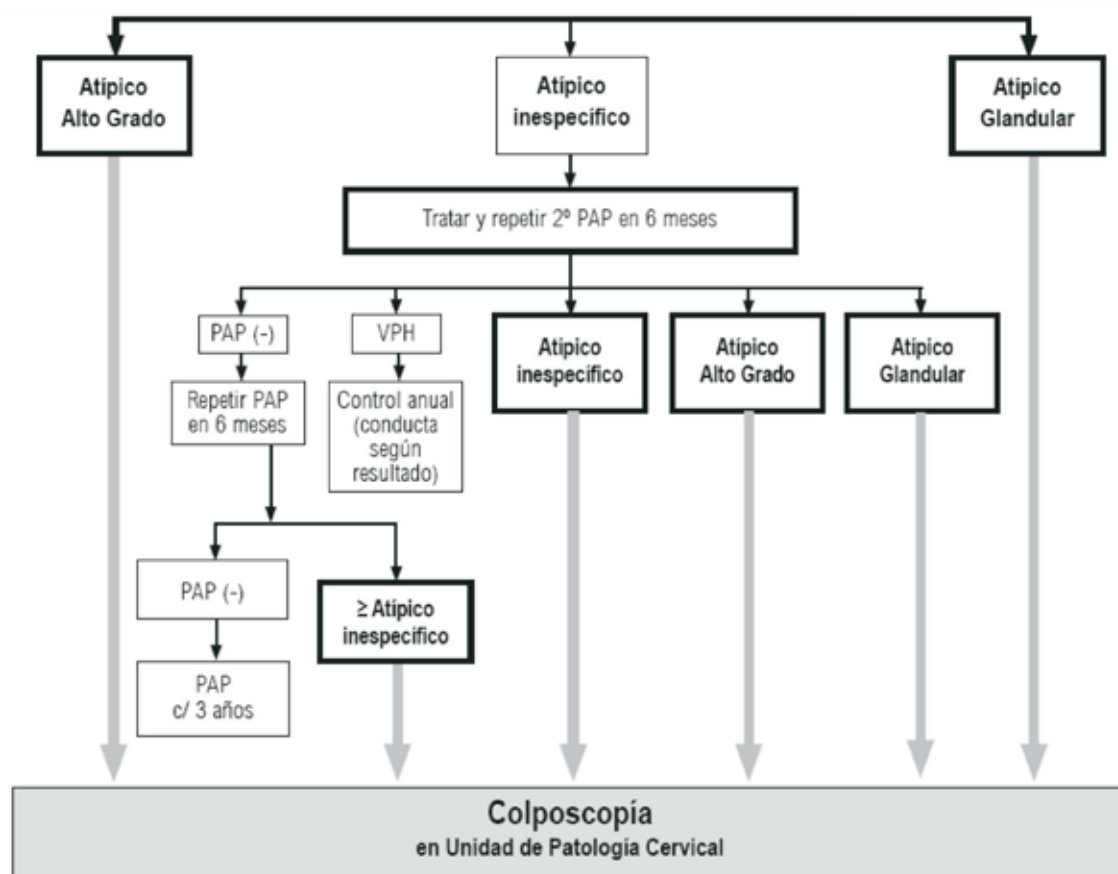
Respecto al seguimiento cito-histológico de la historia natural de las atipias, se han realizado varios estudios que reportan un diagnóstico definitivo de lesiones de alto grado entre 0,7-16% y para carcinomas invasores de 0-1,4% (33,37,45-47). En Chile, en un estudio de seguimiento cito-histológico del ASCUS en 154 mujeres, se informó que 21,4% de las citologías atípicas evolucionaron a lesiones de alto grado y un 1,3% a carcinomas invasores (38). Por lo anterior, es importante realizar seguimiento cito-histológico a las mujeres con frotis atípicos, porque un porcentaje evolucionan a lesiones de alto grado, lo que constituye el punto crítico para tomar decisiones de conducta clínica. A diferencia de los estudios anteriores, existen investigaciones que parten de la patología, como el de Pedrosa y cols (2003), quienes realizaron un estudio retrospectivo, en el cual concluyeron que aproximadamente 2/3 de los casos histológicos de neoplasia intraepitelial cervical (NIC 2+) fueron precedidos por anomalías citológicas menores (6).

En relación a los estudios de ASC-H, la prevalencia de lesiones NIC 2+ son definitivamente superiores, desde 22,5% encontrado en el seguimiento de 89 mujeres postmenopáusicas en Memphis, Estados Unidos, hasta un 79,9% en el seguimiento cito-histológico de 517 mujeres en Alberta, Canadá (41,42).

EXPERIENCIA EN CHILE EN LA FORMULACIÓN DE GUÍAS PRÁCTICAS CLÍNICAS

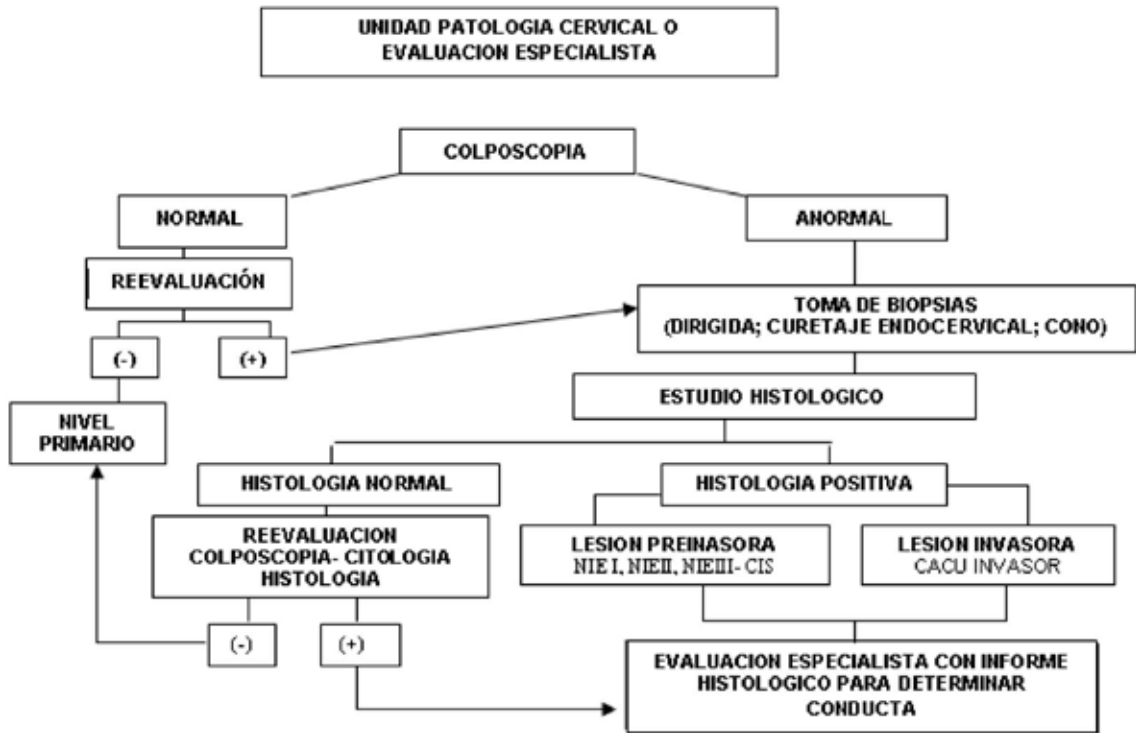
El Ministerio de Salud de Chile implementó en

2006 la Guía Clínica Cáncer Cervicouterino para apoyar las decisiones clínicas de los profesionales de salud. Estas guías, basadas en las primeras directrices de consenso de Wright (2002), contienen el algoritmo de derivación para el manejo clínico de mujeres con anomalías citológicas cervicales y lesiones precursoras de cáncer cervicouterino (Figura 1) (48). Además, se complementa el algoritmo de confirmación diagnóstica, que indica los tipos de exámenes y procedimientos a realizar en las anomalías citológicas cervicales y lesiones precursoras de cáncer cervicouterino (Figura 2).



* Adaptación basada en Wright TC, et al. Consensus Guidelines for the Management of Women with Cervical Cytological Abnormalities. JAMA 2002;287(16):2120-9. Ministerio de Salud. Guía Clínica CÁNCER CERVICOUTERINO. Santiago: Minsal, 2010.

Figura 1. Algoritmo de derivación a especialista o Unidad de Patología Cervical del primer PAP atípico según clasificación Bethesda 2001*



*Ministerio de Salud. Guía Clínica CÁNCER CERVICOUTERINO. Santiago: Minsal, 2010

Figura 2. Algoritmos para confirmación diagnóstica (esquema general*).

La segunda versión de esta Guía Clínica en 2010, actualiza y reemplaza a la anterior (49). En Chile, los estudios de seguimiento cito-histológico no han contribuido con evidencia clínica epidemiológica nacional y actualizada a los algoritmos de derivación y confirmación diagnóstica porque no discriminan según tipo de atipias citológicas (50,51).

Por lo anterior, el Ministerio de Salud de Chile determinó fijar como meta la generación de algoritmos clínicos sustentados en evidencias científicas nacionales y adecuadas. Para llevarlo a cabo, se creó la Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias que en sus objetivos incluye la identificación de las mejores evidencias científicas para la formulación de Guías Prácticas Clínicas, que son las tecnologías sanitarias que contribuirán al cumplimiento de las metas de impacto del Programa Nacional de Pesquisa y Control del Cáncer Cervicouterino y del Plan Nacional de Salud conducentes al logro de los Objetivos Sanitarios de la década 2011-2020.

CONCLUSIONES

A la luz de la literatura revisada, por la relevancia que tienen en los índices de morbi-mortalidad por cáncer cervicouterino, es indiscutible la necesidad de promover estudios epidemiológicos en nuestro medio, sobre la frecuencia y evolución de los resultados de Papanicolau atípicos. Estos estudios generaran evidencia clínica epidemiológica actualizada que permitirá, por una parte, validar o adecuar los algoritmos nacionales de derivación y confirmación diagnóstica, como soporte para la próxima versión programada de la Guía Práctica Clínica de Cáncer Cervicouterino y, por otra, orientar las estrategias de capacitación de los equipos de salud en los diferentes niveles de atención. Es la tarea pendiente del Programa de Pesquisa y Control del Cáncer Cervicouterino de Chile para mejorar su impacto en la salud de la mujer.

Agradecimientos: Los autores agradecen la asistencia de Bárbara Rivera López en los aspectos relativos al correcto uso del español y al Ministerio de Salud por permitir la publicación de las Figuras originales 1 y 2.

REFERENCIAS

- Wittet S, Tsu V. Cervical cancer prevention and the Millennium Development Goals. *Bull World Health Org* 2008;86:488-91.
- Departamento de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas Vitales [Internet]. Chile: Ministerio de Salud; 2011 [consulta el 1 julio 2011] Disponible en: <http://deis.minsal.cl/index.asp>.
- Unidad de Cáncer. Programa Nacional de Cáncer Cérvico Uterino. [Internet]. Chile: Ministerio de Salud; 2006 [consulta el 1 julio 2011] Disponible en: http://www.redsalud.gov.cl/archivos/cancer/Cacu_publico_2006.pdf
- Howell LP, Wilton M, Bishop J, Afify A. Living With Uncertainty: Equivocal Pap Test Results and the Evolution of ASC Terminology. *Diagn Cytopathol* 2010;38:221-32.
- Lacruz C. Nomenclatura de las lesiones cervicales (de Papanicolaou a Bethesda 2001). *Rev Esp Patol* 2003;36:5-10.
- Pedrosa M, Mattos I, Koifman R, Silva R, Ataíde M. Atípicas escamosas de significado indeterminado: uma revisão da literatura. *DST - J Bras Doenças Sex Transm* 2003;15:46-51.
- National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. *JAMA* 1989;262:931-4
- Kurman RJ, Henson DE, Herbst AL, Noller KL, Schiffman MH. Interim guidelines for management of abnormal cervical cytology. The 1992 National Cancer Institute Workshop. *JAMA* 1994;271:1866-9.
- Luff RD. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: Report of the 1991 Bethesda Workshop. *Ed Am J Clin Pathol* 1992; 98:152-4.
- The Bethesda Committee. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. *Acta Cytol* 1993; 37:115-24.
- Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: Terminology for the reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287:2114-9.
- Simsir A, Ioffe O, Sun P, Elgert P, Cangiarella J, Levine PH. Effect of Bethesda 2001 on reporting of atypical squamous cells (ASC) with special emphasis on atypical squamous cells-cannot rule out high grade (ASC-H). *Diagn Cytopathol* 2006; 34:62-66.
- Lee SJ, Jung KL, Lee JW, et al. Analyses of atypical squamous cells refined by the 2001 Bethesda System: The distribution and clinical significance of follow-up management. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:664-9.
- Schiffman M, Adriañza E. ASCUS-LSIL triage study: Design, methods and characteristics of trial participants. *Acta Cytol* 2000; 44:726-42.
- Schiffman M, Solomon D. Findings to date from the ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS). *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:946-9.
- The ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1383-92.
- Sherman ME, Solomon D, Schiffman M. Qualification of ASCUS: A Comparison of Equivocal LSIL and Equivocal HSIL Cervical Cytology in the ASCUS LSIL Triage Study. *Am J Clin Pathol* 2001;116:386-94.
- Srodon M, Dilworth HP, Ronnett BM. Atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion: diagnostic performance, human papillomavirus testing, and follow-up results. *Cancer (Cancer Cytopathology)* 2006;108:32-8.
- Davey DD, Neal MH, Wilbur DC, Colgan TJ, Styer PE, Mody DR. Bethesda 2001 implementation and reporting rates: 2003 practices of participants in the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:1224-9.
- Cox JT, Schiffman M, Solomon D, for the ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1406-12.
- Solomon D, Schiffman M, Tarone R, For the ALTS Group. Comparison of Three Management Strategies for Patients With Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance: Baseline Results From a Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:293-9.
- Wright TC, Jr, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ, ASCCP-Sponsored Consensus Conference. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002;287:2120-9.
- Wright TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon S. The 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:346-55.
- Sharpless KE, Schnatz PF, Mandavilli S, Greene JF, Sorosky JI. Dysplasia associated with atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstet Gynecol* 2005;105:494-500.
- McHale MT, Souther J, Elkas JC, Monk BJ, Harrison TA. Is atypical squamous cells that cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion clinically significant? *J Low Genit Tract Dis* 2007;11:86-9.
- Emerson R, Puzanov A, Brunnemer C, Younger Ch, Cramer H. Long-term follow-up of women with atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS). *Diagn Cytopathol* 2002; 27(3):153-7.
- Gupta S, Sodhani P, Lal Chachra K, Singh V, Sehgal, A. Outcome of "atypical squamous cells" in a cervical cytology screening program: implications for follow up in resource limited settings. *Diagn Cytopathol* 2007;35 :677-80.
- Mood N, Haratian A. Atypical squamous cells of un-

- determined significance: A cytohistologic study. *Acta Medica Iranica* 2004;42:295-9.
29. Cheung AN, Szeto EF, Ng KM, Fong KW, Yeung ACH, Tsun OK, *et al.* Atypical squamous cells of undetermined significance on cervical smear. Follow-up study of an Asian screening population. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2004;102:74-80.
 30. Abdullah LS. Pattern of abnormal Pap smears in developing countries: A report from a large referral hospital in Saudi Arabia using the revised 2001 Bethesda System. *Ann Saudi Med* 2007;27:268-72.
 31. Rossi PG, Ricciardi A, Cohet C, Palazzo F, Furnari G, Valle S, *et al.* Epidemiology and costs of cervical cancer screening and cervical dysplasia in Italy. *BMC Public Health* 2009;9:71.
 32. Mulay K, Meenakshi S, Patra S, Gowrishankar S. A comparative study of cervical smears in an urban Hospital in India and a population-based screening program in Mauritius. *Indian J Path Microb* 2009;52:34-7.
 33. Limpvanuspong B, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Khunnarong J Thavaramara T, Leelahakorn S. Prevalence of high grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) and invasive cervical cancer in patients with atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) from cervical Pap smears. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2008;39:737-44.
 34. Abd El All HS, Refaat A, Dandash K. Prevalence of cervical neoplastic lesions and human papilloma virus infection in Egypt: National cervical cancer screening project. *Infect Agent Cancer* 2007;2:12.
 35. Macêdo A, Jorge S, Antoniazi M, Candido E. Atypical squamous cells of undetermined significance: Analysis of microbiology, cytological criteria and clinical conduct. *Tumori* 2006;92:213-8.
 36. Shelen K. Atipias escamosas de significado indeterminado: novas qualificacoes e importancia na conduta clínica. *RBAC* 2008;40:121-8.
 37. Silveira LMS, Cruz ALN, Faria MS. Atipias cervicais detectadas pela citologia em mulheres atendidas em dois hospitais da rede pública de Sao Luís – MA. *RBAC* 2008;40:115-9.
 38. López F, Quezada O, Barrios T, López E. Follow-up of women with ASC-US in Chile. *Diagn Cytopathol* 2011;39(4):258-63.
 39. Selvaggi SM. Reporting of atypical squamous cells, cannot exclude a high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H) on cervical samples: Is it significant? *Diagn Cytopathol* 2003;29:38-41.
 40. Duncan L, Jacob SV. Atypical squamous cells, cannot exclude a high-grade squamous intraepithelial lesion: The practice experience of a Hospital-Based reference laboratory with this new Bethesda System diagnostic category. *Diagn Cytopathol* 2005;32:243-6.
 41. Patton AL, Duncan L, Bloom L, Phaneuf G, Zafar N. Atypical Squamous Cells, Cannot Exclude a High-Grade Intraepithelial Lesion and Its Clinical Significance in Postmenopausal, Pregnant, Postpartum, and Contraceptive-use Patients. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2008;114:481-8.
 42. Barreth D, Schepansky A, Capstick V, Johnson G, Steed H, Faught W. Atypical Squamous Cells—Cannot Exclude High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion (ASC-H): A Result Not to Be Ignored. *J Obstet Gynaecol Can* 2006;28:1095-8.
 43. Yamamoto LSU, Pereira SMM, Etlinger D, Aguiar LS, Sakai YI, Shirata NK, *et al.* Frequência de diagnóstico de lesões do colo uterino por faixa etária em mulheres atendidas no Programa de Rastreamento Viva Mulher no período de 2004 a 2008. *Rev Inst Adolfo Lutz* 2009;68:126-32.
 44. Okonda S, Wright C, Michelow P. The status of cervical cytology in Swaziland, Southern Africa: a descriptive study. *Cytojournal* 2009;6:14.
 45. Rossi PG, Chini F, Bisanzi S, Burrioni E, Carillo G, Lattanzi A, *et al.* Distribution of high and low risk HPV types by cytological status: a population based study from Italy. *Infect Agent Cancer* 2011;6:1-8.
 46. Veiga FR, Russomano F, Camargo MJ, Sampaio AC, Reis A, Tristao MA. Prevalência das lesões intra-epiteliais de alto grau em pacientes com citologia com diagnóstico persistente de ASCUS. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2006;28:75-80.
 47. García-Perlaza C, Amaya-Guio J, Naranjo E, Ambrosi N. Prevalencia de lesiones escamosas intraepitelial de cervix en pacientes con atipia escamosa de significado indeterminado (ASCUS), en una institución de complejidad media en Bogota, Colombia. *Rev Colomb Obstet Ginec* 2007;58:124-8.
 48. Ministerio de Salud. Guía Clínica Cancer Cervicouterino 2. 1a ed. Santiago: Ministerio de Salud, 2005.
 49. Ministerio de Salud. Guía Clínica Cáncer Cervicouterino. 2a ed. Santiago: Ministerio de Salud, 2010.
 50. Gaete JL, Fuhrer K, Soto R, Rojas JL. Pap atípico escamoso: ¿Un falso negativo?. *Clín y Ciencia* 2003;1:13-24.
 51. Yazigi R, Rodríguez T, Contreras L, Alcaíno M. El significado clínico de dos papanicolaou atípicos consecutivos. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2005;70:386-90.