

Editorial

Pronunciamento del Directorio de la Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología sobre el proyecto ley que regula la despenalización de la interrupción voluntaria del embarazo en tres causales

Se discute en el parlamento chileno un proyecto de ley enviado por el ejecutivo, que busca despenalizar la interrupción voluntaria del embarazo en tres causales: peligro de la vida de la mujer embarazada, embrión o feto que padezca una alteración estructural congénita incompatible con la vida extrauterina y embarazo producto de una violación.

Muchas personas y diversos grupos han manifestado su opinión sobre este tema, apoyando o rebatiendo la pertinencia del cuerpo legal, intentando llevar tanto la discusión como el curso de la ley en la dirección que les parece más propicia a sus valores y convicciones. Dada la enorme importancia del tema tanto para la especialidad como para el país, la Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología (SOCHOG) quiere ser una entidad activa desde el punto de vista de su contribución a la investigación científica, como también velar porque el proyecto de ley antes mencionado, contemple y resguarde de manera eficaz la objeción de conciencia de cada médico frente a la compleja decisión de realizar o no un aborto, una problemática de sumo compleja, que no solo tiene implicancias médicas/científicas, sino también éticas y filosóficas, que se relacionan por ejemplo con diferentes concepciones sobre el inicio de la vida, el momento en que se otorga dignidad de persona a un embrión o feto, y el límite de los derechos reproductivos de la mujer.

SOCHOG, en su calidad de "entidad científica" no se pronunciará respecto a este proyecto de ley desde el punto de vista valórico, dada la imposibilidad de aunar los criterios de sus 695 miembros distribuidos por todo el país o su Directorio formado por 9 representantes elegidos en votación directa; todos y cada uno de los cuales poseen diversas convicciones morales, posturas, creencias éticas o religiosas. Hacemos sin embargo, una invitación extensiva a todos los médicos de nuestra asociación para reflexionar en conciencia sobre este proyecto de ley. Los médicos socios o los directores,

en cuanto personas, pueden y deben manifestar su opinión, a título personal, y de hecho muchos ya lo han hecho con cartas a los diarios o creación de grupos especiales para la defensa de una u otra opinión, lo que refuerza la idea de que la participación de los gineco-obstetras en el debate, es interesante e indispensable.

La SOCHOG es una sociedad científica, cuyos objetivos están claramente explicitados (<http://www.sochog.cl/objetivos.php>):

- Promover, auspiciar, patrocinar, organizar y celebrar, por cuenta propia o ajena, reuniones científicas periódicas, congresos, cursos de perfeccionamiento académico, jornadas de estudio, simposios, mesas redondas, seminarios, conferencias y todas las demás actividades destinadas al estudio, la reflexión, la investigación y el avance de sus especialidades.

- Concurrir a la creación o participar en otras corporaciones, fundaciones, organizaciones no gubernamentales o en cualquier otra persona jurídica de derecho privado o público, sin fines de lucro, cuyos objetivos estén relacionados con la ginecología u obstetricia.

- Realizar publicaciones periódicas o no periódicas, sobre materias relacionadas con sus especialidades y, especialmente, velar por la excelencia de la publicación denominada Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología.

- En general, realizar todas las actividades relacionadas o complementarias a sus objetivos específicos.

Creemos que SOCHOG tiene un rol activo en el debate sobre este proyecto y también en la materialización de la ley, pero siempre desde un punto de vista científico, estudiando por ejemplo las consecuencias de la despenalización del aborto en base a información publicada y analizada desde una perspectiva epidemiológica y médica, dimensionando entre otros aspectos el número de casos

al año en que un aborto por enfermedad materna pueda discutirse; estableciendo las potenciales causas fetales que limitan la vida extrauterina y en cuanto la limitan. Definiendo los efectos en la salud física y mental de una mujer, provocados por un embarazo resultante de una violación y como estos cambian en cuanto se efectúa o no un aborto. Asumimos como propias estas y otras interrogantes científicas relacionadas que sería imposible mencionar brevemente en este editorial.

Para cumplir con estos requerimientos científicos hemos recurrido a esta importante tribuna para establecer el marco en el cual nos manifestaremos sobre el proyecto de ley antes mencionado. Durante las próximas semanas enviaremos para consideración en la Revista Chilena de Obstetricia y

Ginecología, artículos de revisión sistemática que constituyan herramientas de discernimiento para nuestros médicos y la comunidad científica en general, y que sirvan como un aporte al debate nacional, y de igual forma les haremos llegar a nuestros asociados una encuesta para conocer directamente sus opiniones en estos temas.

Expresarse desde una perspectiva valórica sobre este u otros temas de interés nacional, es complejo para SOCHOG o su Directorio por dos razones fundamentales: la primera, que sus estatutos apuntan a una línea científica y la segunda que es imposible representar a todos sus miembros.

Directorio
Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología

Trabajos Originales

Adherencia al tamizaje de cáncer cérvicouterino: Una mirada desde el modelo de determinantes sociales de la salud

María Teresa Urrutia^{1a}, Macarena Gajardo.^b

¹Departamento de Salud de la Mujer. Escuela de Enfermería. Pontificia Universidad Católica de Chile.

^a Enfermera Matrona, PhD. ^bAlumna, Escuela de Medicina, Universidad de Chile.

Financiamiento: Proyecto financiado por CONICYT. FONDECYT 11130626.

RESUMEN

Antecedentes: Los Determinantes Sociales (DS) consideran "características del contexto social que afectan la salud, así como también los mecanismos por los cuales las condiciones sociales se traducen en impactos en salud". Las intervenciones cuyo objetivo son reducir la enfermedad serán exitosas solamente cuando consideren adecuadamente los DS de salud. *Objetivo:* Analizar, en base a la literatura existente, el modelo de determinantes sociales de la OMS y su aplicación a la adherencia al tamizaje de cáncer cérvicouterino (CC). *Resultados:* Son variados los estudios que establecen la relación entre los determinantes estructurales e intermediarios y la adherencia al tamizaje. Si bien hay estudios contradictorios, es relevante la asociación positiva entre determinantes estructurales y mayor adherencia: un mayor nivel educacional, la presencia de empleo y un mayor ingreso familiar determinan una mayor adherencia al tamizaje. Como determinantes estructurales, son varios los factores reportados, entre los que se encuentran las características del hogar, el tiempo de permanencia, las características del sistema de salud, su disponibilidad y contacto con profesionales de la salud, factores de riesgo para CC, conocimiento acerca de la enfermedad así como también las creencias, entre otras. *Conclusión:* Es necesario considerar la prevención de CC desde una perspectiva mucho más amplia, con un enfoque que va más allá de los fenómenos biomédicos que la falta de adherencia al tamizaje conlleva, sino como una problemática social que explica dicho comportamiento en salud. Se sugiere que las campañas de prevención de CC consideren el enfoque de DS.

PALABRAS CLAVE: *Cáncer del cuello uterino, Papanicolaou, determinantes sociales de la salud*

SUMMARY

Background: Social Determinants consider "characteristics of the social context that affect health, as well as the mechanisms by which social conditions translate into health impacts". Interventions aimed at reducing diseases will be successful only when properly considered the social determinants of health. *Objective:* Analyze, based on the existing literature, WHO's Social Determinants of health model and its application to cervical cancer (CC) screening adherence. *Results:* There are many studies that establish the relationship between structural and intermediate determinants and adherence to screening. Even though there are contradictory studies, it is important the positive association between structural determinants and greater adherence: a higher education, employment and the presence of increased house holding come determine a greater adherence to screening. As structural determinants, several factors are reported, including house hold characteristics, residence time, characteristics of the health system, availability and contact with health professionals, risk factors for cervical cancer, knowledge and beliefs of the disease,

among others. *Conclusion:* It is necessary to consider CC prevention from a much wider perspective, with an approach that goes beyond the biomedical phenomena that the lack of screening adherence entails, but as a social problem that explains this health behavior. It is suggested that CC prevention campaigns should consider the Social Determinants approach.

KEY WORDS: *Cervical cancer, Papanicolaou test, social determinants in health*

INTRODUCCIÓN

Los Determinantes Sociales (DS) consideran "*características del contexto social que afectan la salud, así como también los mecanismos por los cuales las condiciones sociales se traducen en impactos en salud*" (1,2). El concepto de DS surge frente al reconocimiento de las limitaciones que tienen las intervenciones en salud, dirigidas a los riesgos individuales de enfermar, que no consideran el rol de la sociedad (1).

El enfoque de DS, plantea que la posición social determina la salud a través de factores intermedios. El efecto en la salud es indirecto, mediante determinantes distribuidos de manera diferente en los grupos sociales (2).

Son tres los elementos centrales del modelo de DS de la OMS (1,2): 1. Contexto social y político: el cual abarca múltiples elementos estructurales, culturales y funcionales de un sistema social, que resultan imposibles de medir a nivel individual; 2. Determinantes estructurales: aquellos que definen la posición socioeconómica; y 3. Determinantes intermedios: los cuales provienen de la estratificación social y determinan las diferencias en la exposición y vulnerabilidad de las personas. El sistema de atención de salud es un factor más y no la principal fuerza que determina la salud de los individuos (1).

Es sabido que la probabilidad de desarrollar cáncer, es mayor en las poblaciones socialmente más vulnerables, y que el riesgo de enfermar y morir está sistemáticamente asociado a menores niveles de ingresos y educación, y a mayores niveles de discriminación social (3).

Bajo este paradigma, la interrogante "*¿Por qué algunas mujeres adhieren al tamizaje de Cáncer Cérvicouterino (CC) y otras no?*", y por lo tanto la explicación de las bajas coberturas de Papanicolaou (PAP), podría resolverse a través de un enfoque de DS (4).

El objetivo del artículo es analizar, en base a la literatura, la adherencia al PAP bajo el modelo de DS de la OMS.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos: CINHALL, Lilacs, ProQuest Medical Library, PsycINFO, Medline, Scielo y Scopus. Los descriptores fueron: adherencia y Papanicolaou,

y sus correspondientes términos DECS/MESH en inglés, español y portugués. La búsqueda arrojó un total de 289 artículos de los cuales se seleccionaron aquellos que estudiaran factores relacionados a la adherencia a PAP.

El análisis de los determinantes se organizará según el modelo de DS, organizando la evidencia encontrada en determinantes estructurales e intermedios y considerando la adherencia al tamizaje de CC como el resultado de salud esperado (Figura 1). Cabe señalar que ninguno de los artículos seleccionados analizó la adherencia al tamizaje desde esta perspectiva.

DETERMINANTES ESTRUCTURALES (Tabla I)

Nivel educacional. La literatura es consistente, señalando que la adherencia es mayor en aquellas mujeres que tienen más años de escolaridad (5-9). Cabe señalar y de manera paradójica que más de 16 años de educación no predice adherencia al tamizaje (8), lo que podría explicarse porque las mujeres con mayor educación tienen más responsabilidades, resultando en una falta de tiempo para adherir al tamizaje. Según Fernández y cols (9), la mayor adherencia se produce con 12 o más años de educación. Solo un estudio (10) no mostró asociación.

Ocupación. La ocupación de la mujer medida como presencia de empleo, ha sido señalada en diferentes investigaciones norteamericanas (5,11) y europeas (12) relacionando una mayor adherencia al PAP con presencia de empleo. Sólo una investigación con mujeres asiáticas no mostró asociación (13), y una Investigación con francesas (14) reportó lo contrario.

Ingreso familiar. Es un DS relacionado al empleo u ocupación. Al respecto la literatura coincide en asociar un mayor ingreso familiar con una mejor adherencia (5,7,11,13-23). Un estudio (20), donde se dividió a la población en tres grupos según ingreso, mostró que aquel con mayor ingreso adhería en un porcentaje significativamente mayor que los otros dos, incluso dividiéndolos según etnia. En una investigación (7) donde el ingreso económico no se asoció a la adherencia, el autor planteó la falta de asociación dado que es un examen sin costo. Una tesis doctoral realizada en mujeres afroamericanas en Estados Unidos tampoco reportó asociación (24).

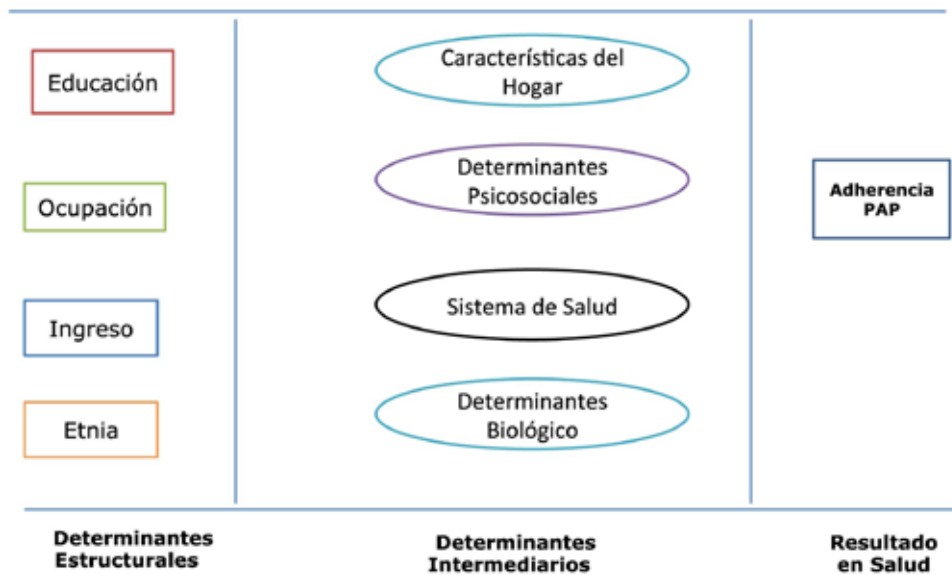


Figura 1. Determinantes sociales para la adherencia al tamizaje del cáncer cervicouterino.

Tabla I
DETERMINANTES ESTRUCTURALES PARA LA ADHERENCIA AL PAPANICOLAOU:
RESULTADOS DE LAS INVESTIGACIONES

Determinantes estructurales	Asociaciones encontradas		
	Mayor adherencia al PAP	Menor adherencia al PAP	Sin asociación
Nivel educacional	Mayor escolaridad	-	(*)
Ocupación	Menor desempleo Mayor desempleo	-	(*)
Ingreso económico	Mayor Ingreso	-	(*)
Etnia	Mejor adaptación cultural Presencia de grupos étnicos minorías	Inmigrantes Presencia de grupos étnicos minorías	-

(*) Presencia de estudios que reportan no asociación entre la determinantes estructural y la adherencia al tamizaje de cáncer cervicouterino.

Etnia. Ha sido considerada un DS que predice la adherencia al tamizaje de CC (19), fundamentalmente porque los antecedentes culturales de una mujer son un factor que afecta la búsqueda de atención médica (25). Cabe señalar que el efecto de la etnia en la adherencia podría explicarse por el bajo ingreso económico, falta de seguro de salud o mal manejo del idioma que estos grupos tienen (23). Un estudio holandés (20), que dividió a la población según lugar de nacimiento, mostró que las mujeres nacidas en Holanda adherían al tamizaje

en un porcentaje significativamente mayor que las mujeres nacidas en otros países. El dominio del idioma ha sido la explicación dada en estudios con los mismos resultados (26), describiéndose que las mujeres más adaptadas a la cultura adhieren más al tamizaje, probablemente debido a que por su mejor manejo del idioma participan activamente en la sociedad y cuentan con mejor acceso a salud. Estos resultados hacen necesario considerar las poblaciones de inmigrantes al momento de intervenir por mejores coberturas de PAP (27). En

Estados Unidos las mujeres latinas (28,29) presentan una menor adherencia, sin embargo en Taiwán, las mujeres pertenecientes a minorías raciales son las que presentan mayor adherencia (30). Por otro lado, Cook y cols (31), señalan que las mujeres pertenecientes a minorías étnicas adhieren más al tamizaje del CC, llegando a ser hasta el doble la adherencia de las mujeres latinas y afroamericanas viviendo en USA, en comparación con las mujeres blancas, incluso ajustando estos resultados a variables como la edad y el seguro de salud.

DETERMINANTES INTERMEDIARIOS (Tabla II)

Características del hogar. La ubicación de la vivienda (urbano-rural) se ha relacionado a la adherencia al tamizaje, señalando que las mujeres que viven fuera de la ciudad adhieren menos (8,10,32). El acceso limitado a la atención sanitaria, debido a la poca cantidad de médicos y centros de salud existentes en estas zonas, podría ser la explicación de este hallazgo. Sin embargo Challier y cols (14), reportan una mejor adherencia al disminuir la densidad de población.

Otra característica del hogar a considerar es el número de habitantes, donde una mejor adherencia se da en hogares con menos habitantes (14). Una mayor adherencia al tamizaje ha sido también asociada a una menor cantidad de hogares arrendados (14), lo que en parte estaría reflejando la ocupación y el ingreso de la mujer y su grupo familiar.

En relación al tiempo de permanencia de las personas en un determinado país o ciudad, un estudio con mujeres asiáticas en Estados Unidos (19) reveló que una permanencia en el país menor a 10 años se asocia a menor adherencia, relacionando este hallazgo con el manejo del idioma inglés. Al comparar los programas de tamizaje en Canadá y USA (33), las mujeres inmigrantes presentan menor adherencia que las nativas en ambos países. Challier y cols (14), señalan una mejor adherencia en sectores con menor cantidad de personas que se cambian de domicilio.

Sistema de salud. La presencia de seguro de salud es un factor que determina una mayor adherencia al tamizaje (6,8,11,13,19,22,31,32,34-36). En el estudio de Cook y cols (31) dicha asociación varió según la edad, siendo mayor en mujeres menores de 45 años. Solo en un estudio realizado en mujeres latinas en USA (23), el seguro de salud no fue significativa su asociación.

Otro determinante que se considera positivamente asociado a la adherencia es el contacto con un servicio de salud o profesional de salud (37). Un mayor número de visitas médicas (5,15), la presencia de un control médico en el último tiempo (10,12,21,35,38,39) y contar con prestador de salud habitual (33,40) son predictores de mayor adherencia. Específicamente, se ha descrito que visitar al mismo ginecólogo también se considera como un factor de adherencia importante; esto puede deberse al efecto que genera una mejor relación profesional y un mejor seguimiento de la mujer (10).

La disponibilidad de servicios médicos (14) señala una mayor adherencia en zonas con mayor número de profesionales y de servicios de salud. La intervención específica de un profesional de la salud (23) es predictor de mayor adherencia (34), lo que probablemente se relaciona con la indicación de tamizaje que el profesional hace a la mujer. La adherencia a otros tamizajes como la mamografía (6,10,23,36,37,41), auto examen de mama (23,36,41), examen de HIV y de hepatitis C (12) han sido considerados determinantes de mayor adherencia al PAP.

Determinantes psicosociales. En relación a la presencia de pareja, el resultado más frecuentemente reportado es que el matrimonio (6,12,23,27,30,34,40,42) o la presencia de pareja (16,18,19,38) determina una mayor adherencia, lo que probablemente estaría explicado porque la presencia de pareja requiere la utilización de algún método de planificación familiar (40) lo que llevaría a la mujer a consultar al ginecólogo, exponiéndose a la toma del PAP. El mismo estudio propone que el estigma asociado a la actividad sexual extramarital podría disuadir a las mujeres solteras de someterse al tamizaje de CC. Solo un estudio reporta que las mujeres adherentes son menos propensas a ser casadas o tener pareja (5). Eaker y cols (10), no encontraron asociación entre ambas variables.

El conocimiento y las creencias que la mujer tiene acerca del PAP y del CC han sido motivo de múltiples investigaciones, reportándose que una mejor adherencia se produce en mujeres con mayor conocimiento (10,23,17,30,34,35,40,43), y con mejores (correctas) creencias (10,12,13,17,27,40,44). Dentro de las principales razones que impiden una mejor adherencia son el miedo o vergüenza de ir al médico (42). La falta de conocimiento y el miedo al ridículo son importantes barreras para adherir al tamizaje, así como también la preocupación por el dolor que pudiera causar el examen (40).

Tabla II
DETERMINANTES INTERMEDIARIOS PARA LA ADHERENCIA AL PAPANICOLAOU:
RESULTADOS DE LAS INVESTIGACIONES

Determinantes intermediarios		Asociaciones encontradas		
		Mayor adherencia al PAP	Menor adherencia al PAP	Sin asociación
Características del hogar	Ubicación de la vivienda	Menor densidad de población	Fuera de la ciudad	-
	Número de habitantes	Menor número de habitantes	-	-
	Arriendo de la Vivienda	Menor cantidad de viviendas arrendadas	-	-
	Tiempo de permanencia	Menor cantidad de personas que cambian de domicilio	Menor a 10 años en el país Mujeres inmigrantes	-
Sistema de salud	Seguro de salud	Presencia de seguro de salud	-	(*)
	Contacto con servicio de salud	Mayor número de visitas al centro de salud Presencia de un control médico en el último tiempo Presencia de un prestador de salud habitual Visitar al mismo ginecólogo	-	-
	Disponibilidad de servicios médicos	Mayor número de profesionales Mayor número de servicios de salud	-	-
	Otros tamizajes o exámenes	Mayor adherencia a otros tamizajes o exámenes.	-	-
Determinantes psicosociales	Presencia de pareja	Mujer casada o con pareja	Mujer casada o con pareja	(*)
	Creencias Conocimiento Autoeficacia	Mayor conocimiento Mejores creencias Mayor autoeficacia	-	-
Determinantes biológicos	Edad	Menor edad Mayor edad	Mayor edad Inmigrantes de mayor edad Edad de migración mayor	-
	Enfermedades crónicas y discapacidad	Menor cantidad de enfermedades crónicas Menor discapacidad	-	-
	Antecedente de cáncer	Antecedente personal de cáncer Antecedente familiar de cáncer	-	-
Determinantes biológicos: factores de riesgo para CC	Número de factores de riesgo	-	Mayor numero de factores de riesgo	-
	Edad de la primera relación	-	Menor edad	(*)
	Número de parejas sexuales	Más de una pareja en el último año	Dos o más parejas en los últimos cinco años	-
	Hábito tabáquico	Mujeres que no fuman Mujeres que han dejado de fumar	-	-
	Resultado de PAP previos	PAP alterado	PAP alterado	-

CONTINUACIÓN TABLA II

Determinantes intermediarios		Asociaciones encontradas		
		Mayor adherencia al PAP	Menor adherencia al PAP	Sin asociación
Determinantes biológicos: características del embarazo y parto, planificación familiar	Presencia de hijos	Bajo número de niños pequeños (menor a 5 años)	Sin hijos	(*)
	Número de embarazos	Cuatro o más embarazos	-	-
	Edad primer parto	Mujer joven	Mujer joven Parto después de los 25 años	-
	Método de planificación familiar	Uso de anticonceptivo oral	Uso de condón	-

(*) Presencia de estudios que reportan no asociación entre la determinante estructural y la adherencia al tamizaje de cáncer cérvicouterino.

Relacionado a las creencias, se encuentra la percepción de riesgo o susceptibilidad que la mujer perciba, encontrándose que el no considerarse en riesgo de desarrollar CC es motivo de baja adherencia (42). Asociado a esto se encuentra la creencia que el PAP requiere ser tomado cuando se presentan síntomas (45). A lo anterior se agrega un gran porcentaje de mujeres que cree que el PAP detecta un CC ya establecido (10). Esta situación hace necesario mejorar la información sobre el propósito del PAP, disminuyendo la ansiedad que este examen pueda producir. Respecto de la autoeficacia (46) definida como la convicción personal de poder realizar con éxito una conducta requerida que produzca resultados, también ha sido considerada una variable asociada a la adherencia al PAP (47-51).

Determinantes biológicos. La edad es otro factor descrito como predictor para adherir al tamizaje, siendo muchas veces señalado como el único determinante biológico. Al respecto la literatura es contradictoria. Al comparar grupos de mujeres de diferentes rangos etarios, a menor edad mayor adherencia al PAP (5,11,12,14,18-23,27-29,31-33,37,43,52), sin embargo algunas investigación señalan lo contrario (13,15,53). Se plantea que la edad es un factor que influye en la integración cultural de mujeres inmigrantes (27), siendo mejor en las mujeres jóvenes, quienes buscan integrarse al sistema de salud por temas de planificación familiar, adoptando conductas preventivas y por lo tanto mejorando la adherencia. En este mismo contexto, las mujeres inmigrantes de mayor edad adhieren menos debido a que enfrentan mayores barreras en el sistema de salud y también porque las reco-

mendaciones médicas sobre la frecuencia del tamizaje se vuelven menos insistentes. Se ha sugerido también que las mujeres mayores adhieren menos debido a que están poco acostumbradas o se avergüenzan más de tomarse el examen (14). En un estudio de inmigrantes en Estados Unidos, la edad al momento de llegar al país fue determinante de adherencia al tamizaje (34), siendo peor la adherencia mientras mayor es la mujer al momento de migrar.

En relación a la presencia de enfermedades crónicas, las mujeres que adhieren al tamizaje presentan menor cantidad de enfermedades crónicas (5), así como también menor proporción de discapacidad (54). En este último estudio, al analizar los diferentes niveles de discapacidad, aquellas con discapacidad severa presentaron la menor adherencia. Al respecto se propusieron dos posibles explicaciones: la idea errónea que podrían tener los profesionales de salud que las mujeres discapacitadas son "asexuadas" y por lo tanto presentan menor riesgo de desarrollar CC y la dificultad para poder realizar el PAP.

En relación al antecedente familiar de cáncer, la adherencia se vería favorecida en aquellas mujeres con antecedentes personales o familiares de cáncer (8,23). En un estudio realizado en Brasil, los autores reportan una menor adherencia en mujeres con mayor cantidad de factores de riesgo para desarrollar CC (18). Al respecto la edad de la primera relación sexual fue menor en el grupo de mujeres que no adhieren (33). En un estudio sueco (10), no se encontró asociación. El número de parejas sexuales ha sido también relacionado a la adherencia, señalando que las mujeres con más de una

pareja en el último año adhieren más (12), y que la presencia de 2 o más parejas sexuales en los últimos 5 años genera una menor adherencia (10).

El hábito tabáquico, otro factor de riesgo para CC, señala que la adherencia mejora en mujeres que no fuman (10,28,32,33,35) o que han dejado el hábito (15,45). Se propone como explicación que por un lado el cese del hábito tabáquico produciría un impacto positivo en la salud general de la mujer y por otro que los profesionales de la salud, al tener contacto con las mujeres que adhieren, aconsejan dejar el hábito tabáquico. En un estudio coreano (7) se vio que las mujeres que no estaban dispuestas o eran incapaces de dejar de fumar, eran más propensas a no adherir a cualquier tipo de tamizaje en general. La adherencia también ha sido asociada a los resultados de PAP previos, siendo en algunos casos la presencia de un PAP alterado un predictor de mayor (39) o menor adherencia (28).

Los antecedentes obstétricos también han sido relacionados, encontrándose que a menor número de niños pequeños (de 5 años o menos) es mejor la adherencia (14). En mujeres que no han tenido hijos se ha reportado menor adherencia (38,42). Dos estudios señalan no asociación con la variable hijos (10,24). En relación al número de embarazos la presencia de 4 o más embarazos es un predictor de adherencia en mujeres coreanas (7), mientras que un estudio en Grecia reportó lo contrario (8), postulando que a mayor número de embarazos se vuelve peor la adherencia. La edad al primer parto también ha sido estudiada, encontrándose ambas posibilidades: las mujeres más jóvenes son más adherentes (7) o lo contrario (17). En Brasil (18) las mujeres cuyo parto fue después de los 25 adhieren menos al tamizaje.

Por otro lado, la presencia de método anticonceptivo oral predice mejor adherencia (5,10,17,43), lo contrario ocurre en mujeres usuarias de condón (10). Se planteó que el hecho de usar protección para evitar la transmisión de infecciones de transmisión sexual podría llevar a una menor búsqueda de atención médica.

DISCUSIÓN

Al momento de analizar los diferentes factores es importante considerar las propias definiciones que el modelo de DS señala: 1) cada factor es importante por sí mismo, sin embargo al estar interrelacionados la influencia combinada determina el estado de salud, 2) actúan a diferentes niveles, 3) son acumulativos, 4) son causales (directa o indirectamente) o protectores y, 5) su actuar puede ser bidireccional. Dada la complejidad de las categorías sociales, es necesario clarificar que no se puede hablar de causa en el sentido clásico, por lo que bajo este paradigma es necesario hablar de explicaciones y de cómo dichas explicaciones se

vinculan con un efecto, mediante una relación de "determinación" (4).

La cobertura de PAP a nivel nacional ha disminuido paulatinamente en los últimos años, desde un 67% en el año 2008 hasta un 59% en el 2011 (55). Diferentes campañas en Chile han sido implementadas en los últimos años con el objetivo de alcanzar la cobertura de 80%, sin embargo ninguna de ellas ha tenido éxito. En el año 2007 fue lanzada la campaña nacional contra el CC "Pasa la Voz", una iniciativa educativa que buscaba concientizar a la población femenina sobre la existencia de esta enfermedad, la importancia de su detección y prevención a través de la realización del PAP. Dicha campaña buscaba convertirse en una cadena de comunicación en el que cada mujer transmitía a través de sus redes de contacto información sobre el CC, a fin de generar conciencia de prevención y de detección precoz (56).

La minuta de la última campaña del MINSAL en el 2012, señala que el descenso paulatino de la cobertura a nivel nacional es "preocupante", para lo cual se presenta como estrategia una campaña de comunicación para lograr revertir el descenso en la cobertura. Dicha campaña establece seis mensajes, cuatro de los cuales invitan a difundir a nivel individual información acerca del examen (población objetivo, gratuidad, detección precoz, cobertura AUGE), el quinto mensaje invita a acudir al centro de salud más cercano y el último de ellos a focalizar la campaña en población de riesgo.

Si se analiza el foco de ambas campañas y de otras realizadas previamente, este ha estado dirigido a nivel estrictamente individual, asumiendo que la no adherencia de la mujer al tamizaje es un resultado de la falta de conocimiento acerca del examen o de la enfermedad.

Por lo anterior sugerimos que las campañas de prevención de CC consideren el enfoque de DS, dejando la no adherencia al tamizaje como resultado sólo de la falta de conocimiento. Si bien muchas de las campañas han sido elaboradas con un enfoque de riesgo, sólo han considerado el "riesgo de enfermar de CC" sin considerar el "riesgo de no adherir al tamizaje". Por otro lado es necesario considerar campañas que incluyan no tan solo variables biomédicas (como son los factores de riesgo para desarrollar la enfermedad) sino también variables no biomédicas que pudieran influir en la decisión de la mujer de adherir o no al tamizaje, como las analizadas en este artículo.

CONCLUSIÓN

Es necesario considerar la prevención de CC desde una perspectiva mucho más amplia, con un enfoque que va más allá de los fenómenos biomédicos que la falta de adherencia al tamizaje conlleva, sino como una problemática social que explica

dicho comportamiento en salud. Se requieren investigaciones que consideren los diferentes factores o determinantes, y sus respectivas interrelaciones en grupos de mujeres que adhieren y que no adhieren al tamizaje.

REFERENCIAS

- Frenz P. Desafíos en Salud Pública de la Reforma: Equidad y Determinantes Sociales de la Salud. *Rev Chil Salud Pública* 2005;9(2):103-10.
- World Health Organization. A conceptual framework for action on the social determinants of health. 2010. Citado 20 Abril 2013. Disponible en: http://www.who.int/sdhconference/resources/ConceptualframeworkforactiononSDH_eng.pdf.
- Moiso A. Determinantes de la Salud. En: *Fundamentos de Salud Pública*. Barragan H. Citado 29 Abril 2013. Disponible en http://www.inus.org.ar/documentacion/Documentos%20Tecnicos/Fundamentos_de_la_salud_publica/cap_6.pdf.
- Arias S. Inequidad y Cáncer: una revisión conceptual. *Rev Nac Salud Publica* 2009;27(3):342-48.
- Worthington C, McLeish K, Fuller-Thomson E. Adherence over time to cervical cancer screening guidelines: Insights from the Canadian National Population Health Survey. *J WomensHealth* 2012;21(2):199-208.
- Amonkar M, Madhavan S. Compliance rates and predictors of cancer screening recommendations among Appalachian women. *J Health Care Poor Underserved* 2002;13(4):443-60.
- Lee M, Sun Chang H, Park EU, Yu SH, Yu SH, Sohn M, Lee S. Factors associated with participation in Korean women in cervical cancer screening examination by age group. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12(6):1457-62.
- Simou E, Foundoulakis E, Kourlaba G, Maniadakis N. Factors associated with the use of preventive services by women in Greece. *Eur J Public Health* 2010;21(4):512-19.
- Fernandez M, Lin J, Leong-Wu C, Aday L. Pap smear screening among Asian Pacific Islander women in a multisite community-based cancer screening program. *Health Promot Pract* 2009;10(2):210-21.
- Eaker S, Adami H, Sparén P. Reasons women do not attend screening for cervical cancer: a population-based study in Sweden. *Prev Med* 2001;32(6):482-91.
- Reiter P, Linnan L. Cancer screening behaviors of African American Women enrolled in a community-based cancer prevention trial. *J Womens Health* 2011;20(3):429-438.
- Grange G, Malvy D, Lancon F, Gaudin AF, ElHasnaoui A. Factors associated with regular cervical cancer screening. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;102(1):28-33.
- Ma G, Toubbeh J, Wang M, Shive S, Cooper L, Pham A. Factors associated with cervical cancer screening compliance and non compliance among Chinese, Korean, Vietnamese, and Cambodian Women. *J Natl Med Assoc* 2009;101(6):541-51.
- Challier B, Meslans Y, Viel J. Deprived areas and attendance to screening of cervix uteri cancer in a French region. *Cancer Causes Control* 2000;11(2):157-62.
- Maryinez-Huedo MA, Lopez de Andres A, Hernandez-Barrera V, Carrasco Garrido P, Martinez D, Jimenez-Garcia R. Adherence to breast and cervical cancer screening in Spanish women with diabetes: Associated factors and trend between 2006 and 2010. *Diabetes Metab* 2012;38:142-8.
- Paskett E, Phillips K, Miller M. Improving compliance among women with abnormal Papanicolaou smears. *ObstetGynecol* 1995;86(3):353-9.
- Wall K, Nuñez G, Salinas-Martínez A, Baraniuk S, Day RS. Modifiable barriers to cervical cancer screening adherence among working women in Mexico. *J Womens Health* 2010;19(7):1263-70.
- Cesar J, Horta B, Gomes G, Houlthausen R, Willrich R, Kaercher A, Iastrenski F. Factors associated with non-participation in screening for cervical cancer in Southern Brazil. *Cad Saude Publica* 2003;19(5):1365-72.
- Lin M, Moskowitz J, Kazinets G, Ivey S, Kim YB, McDonell D. Adherence to Pap test guidelines: Variation among Asians in California. *Ethn Dis* 2009;19:425-32.
- Van Leeuwen A, de Nooijer P, Hop W. Screening for cervical carcinoma. Participation and results for ethnic groups and socioeconomic status. *Cancer Cytopathol* 2005;105:270-6.
- Randolph W, Freeman D, Freeman J. Pap smear use in a population of older Mexican-American women. *Women Health* 2002;36(1):21-31.
- Jennings-Dozier K, Lawrence D. Sociodemographic predictors of adherence to annual cervical cancer screening women. *Cancer Nurs* 2000;23(5):350-6.
- Borrayo E, Thomas J, Lawsin C. Cervical cancer screening among Latinas: the importance of referral and participation in parallel cancer screening behaviors. *Womens Health* 2004;39(2):13-29.
- Carter G. A study to determine factors that inhibit compliance with engaging in recommended Papanicolaou smear screening in African American women [dissertation]. Mississippi: University of Southern Mississippi 2008; 97p.
- Chaudhry S, Fink A, Gelberg L, Brook R. Utilization of Papanicolaou smears by South Asian women living in the United States. *J Gen Intern Med* 2003;18(5):377-84.
- Lale N, Öry F, Detmar S: Factors associated with non-participation of Turkish women to cervical cancer screening in the Netherlands. [Abstract] *Tijdschrift Sociale Geneeskunde* 2003;81:184-8.
- Fernandez-Esquer ME, Espinoza P, Ramirez AG, McAlister AL. Repeated Pap smear screening

- among Mexican-American women. *Health Educ Res* 2003;18(4):477-87.
28. Baranoski A, Horsburgh CR, Cupples LA, Aschengrau A, Stier E. Risk factors for non adherence with Pap testing in HIV-infected women. *J Womens Health* 2011;20(11):1635-43.
 29. Cook N. A multi-level approach to understanding Pap smear compliance across community health centers in Florida. [dissertation]. Coral Gables:University of Miami 2008;94p.
 30. Liao CC, Wang HY, Lin RS, Hsieh CY, Sung FC. Addressing Taiwan's high incidence of cervical cancer: factors associated with the Nation's slow compliance with Papanicolaou screening in Taiwan. *Public Health* 2006;120(12):1170-6.
 31. Cook N, Kobetz E, Reis I, Fleming L, Martin L, Amofah S. Role of patient race/ethnicity, insurance and age on Pap smear compliance across ten community health centers in Florida. *Ethn Dis* 2010;20(4):321-6.
 32. Ramsey S, Cheadle A, Neighbor W, Gore E, Temple P, Staiger T, Goldberg H. Relative impact of patient and clinic actors on adherence to primary care preventive service guidelines: an exploratory study. *Medical Care* 2001;39(9):979-89.
 33. Blackwell D, Martinez M, Getleman J. Women's compliance with public health guidelines for mammograms and Pap tests in Canada and United States. *Womens Health Issues* 2008;18:85-99.
 34. Nguyen-Truong C, Lee-Lin F, Leo M, C., Gedaly-Duff V, Nail L, Wang P, Tran T. A community-based participatory research approach to understanding Pap testing adherence among Vietnamese American immigrants. *JOGNN* 2012;41(6):E26-40.
 35. Nelson W, Moser R, Gaffey A, Waldron W. Adherence to cervical cancer screening guidelines for U.S. women aged 25-64: Data from the 2005 Health Information National Trends Survey (HINTS). *J Womens Health* 2009;18(11):1759-68.
 36. Simoes E, Newschaffer C, Hagdrup N, Ali-Abarghoui F, Tao X, Mack N, Browson R. Predictors of compliance with recommended cervical cancer screening schedule: a population-based study. *J Community Health* 1999;24(2):115-30.
 37. Gonzalez P, Castaneda S, Mills P, Talavera G, Elder J, Gallo L. Determinants of breast, cervical and colorectal cancer screening adherence in Mexican-American Women. *J Community Health* 2012;37(2):421-33.
 38. De Albuquerque K, Frias P, de Andrade C, Aquino E, Menezes G, Szwarcwald C. Pap smear coverage and factors associated with non-participation in cervical cancer screening: an analysis of the cervical cancer prevention program in Pernambuco State, Brazil. *Cad Saude Publica* 2009;25(2):S301-9.
 39. Matthews A, Brandenburg D, Johnson T, Hughes T. Correlates of under utilization of gynecological cancer screening among lesbian and heterosexual women. *Prev Med* 2004;38(1):105-13.
 40. Taylor V, Yasui Y, Burke N, Nguyen T, Acorda E, Thai H, Qu P, Jackson JC. Pap testing adherence among Vietnamese American women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(4):613-9.
 41. Augustson E, Vadaparampil S, Paltoo D, Kidd L, O'Malley A. Association between CBE, FOBT, and Pap smear adherence and mammography adherence among older low-income women. *Prev Med* 2003;36(6):734-9.
 42. Williams J, Santoso J, Ling F, Przepiorka D. Pap smear non compliance among female obstetrics-gynecology residents. *Gynecol Oncol* 2003;90(3):597-600.
 43. Lazcano-Ponce E, Moss S, Cruz-Valdez A, Alonso P, Cesares-Queralt S, Martínez-León C, Hernández-Avila M. Factores que determinan la participación en el tamizaje de cáncer cervical en el estado de Morelos. *Salud Pública Mex* 1999;41(4):278-85.
 44. Kahn J, Goodman E, Huang B, Slap G, Emans S. Predictors of Papanicolaou smear return in a hospital-based adolescent and young adult clinic. *Obstet Gynecol* 2003;101(3):490-9.
 45. MacLaughlan S, Lachance J, Gjelsvik A. Correlation between smoking status and cervical cancer screening: a cross-sectional study. *J Low Genit Tract Dis* 2011;15(2):114-19.
 46. Baranowski T, Perry Ch, Parcel G. (2002). How individuals, environments, and health behavior interact. *Social Cognitive Theory*. In: Glanz K, Rimer B & Lewis F (Eds.), *Health behavior and health education. Theory, research and practice* (pp. 160-184). San Francisco: Jossey Bass.
 47. Nguyen AB, Hood KB, Belgrave FZ. The relationship between religiosity and cancer screening among Vietnamese women in the United States: the moderating role of acculturation. *Womens Health* 2012;52(3):292-313.
 48. Tung WC, Lu M, Cook D. Cervical cancer screening Taiwanese women: a transtheoretical approach. *Oncol Nurs Forum* 2010;37(4):E288-94.
 49. Park S, Chang S, Chung C. Effects of a cognition-emotion focused program to increase public participation in Papanicolaou smear screening. *Public Health Nurs* 2005;22(4):289-98.
 50. Egbert N, Parrott R. Self-efficacy and rural women's performance of breast and cervical cancer detection practices. *J Health Commun* 2011;6(3):219-33.
 51. Hogenmiller J, Atwood J, Lindsey A, Johnson D, Hertzog M, Scott J. Self- Efficacy scale for Pap smear screening participation y sheltered women. *Nurs Res* 2007;56(6):369-77.
 52. Fish J, Anthony D. UK lesbians and health care survey. *Womens Health* 2008;41(3):27-45.
 53. De Araujo W, Alves M, de Oliveira B, Alves A, Faria L, do Nascimento L. Adherence of women aged 18 to 50 years to a cervical smear test in the Family Health Strategy. *Rev Enferm* 2012;7:15-22.
-

-
54. Chen LS, Chou YJ, Tsay JH, Lee CH, Chou P, Huang N. Variation in the cervical cancer screening compliance among women with disability. *J Med Screen* 2009;16(2):85-90.
55. Departamento de Estadísticas e Información en Salud. Cobertura. Citado 8 Mayo 2013. Disponible en: <http://www.deis.cl/cobertura/>
56. Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología. Noticias SOCHOG. Citado 8 Mayo 2013. Disponible en: <http://www.sochog.cl/noticias-sochog.php?id=71>.
-

Trabajos Originales

Mastitis granulomatosa idiopática: 10 años de experiencia en el Centro de Imagenología del Hospital Clínico de la Universidad de Chile

Tamara Ramírez P.^{1,2}, Alejandra López P.³, Patricia Arancibia H.³, Carla Sáez T.³, Lorena Díaz C.³, Teresa Taub E.³, Leonor Moyano S.⁴

¹Residente, Programa de Radiología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile. ²Magister en Ciencias Biomédicas, Mención Morfología. Facultad de Medicina Universidad de Chile. ³Radiólogo, Centro de Imagenología, Unidad de Imágenes Mamarías, Hospital Clínico de la Universidad de Chile. ⁴Médico Anatomopatólogo, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universidad de Chile.

RESUMEN

La mastitis granulomatosa idiopática es una patología inflamatoria de la mama poco frecuente, de etiología desconocida. Dado su forma de presentación clínica e imágenes puede simular tanto patología infecciosa como neoplásica, por lo que es importante sospecharla con el fin de realizar un diagnóstico adecuado y oportuno. La mayoría de los reportes en la literatura sobre esta patología corresponden a series de pocos casos. En este estudio se realizó un análisis retrospectivo de los aspectos clínicos, histopatológicos, imagenológicos y de manejo de 36 casos diagnosticados mediante biopsia Core bajo ecografía en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile entre los años 2004 y 2014. En este reporte, al igual que en la literatura, los hallazgos clínicos e imagenológicos de la mastitis granulomatosa se superponen con los de la patología maligna e infecciosa. Si bien no observamos hallazgos patognomónicos, existen signos que hacen sospechar esta patología. En nuestro estudio encontramos que la presentación clínica más frecuente fue la masa o nódulo palpable, seguida de fístulas a la piel y engrosamiento cutáneo. Imagenológicamente el hallazgo mamográfico más frecuente fue la asimetría y en ecografía fue el área irregular con extensiones tubulares hipocogénicas. Se revisan además aspectos histológicos, fisiopatológicos y del manejo de esta patología.

PALABRAS CLAVES: *Mastitis granulomatosa idiopática, mastitis, biopsia core, corticoides*

SUMMARY

Idiopathic granulomatous mastitis is an infrequent inflammatory disease of the breast, with etiology still unknown. Clinical presentation and images can simulate both infectious and neoplastic disease so it's important to suspect it to make a proper and timely diagnosis. Most reports in the literature on this topic correspond to small case series. This study is a retrospective analysis of the clinical, histopathological and imaging features and its management of 36 cases diagnosed by core biopsy under ultrasound at the Clinical Hospital of the University of Chile between 2004 and 2014. In this report, as in the literature, clinical and imaging findings in idiopathic granulomatous mastitis overlap with malignant and infectious diseases. Although we observed no pathognomonic findings, there are signs that make you suspect this condition. In our study we found that the most common clinical presentation was a palpable mass or nodule, followed by cutaneous fistula. Radiologically the most common mammographic finding was lobulated or irregular area and in ultrasound the most frequent is the distorted breast parenchyma with posterior acoustic shadowing. Histological, pathophysiological and management aspects of this pathology was also reviewed.

KEY WORDS: *Idiopathic granulomatous mastitis, mastitis, core biopsy, corticoids*

INTRODUCCIÓN

La mastitis granulomatosa idiopática (MGI) es una enfermedad inflamatoria de la mama de etiología desconocida. Fue descrita por primera vez en 1972 por Kessler y Wolloch como una enfermedad que simula un cáncer inflamatorio (1). Su incidencia no ha sido determinada y en la literatura existen estudios que describen series con sólo unos pocos pacientes (2).

Se desarrolla principalmente en mujeres en edad fértil, las cuales presentan un cuadro clínico caracterizado por masa palpable, eritema, dolor, retracción del pezón y tendencia a la formación de fístulas a la piel. Puesto que puede simular otras patologías como cáncer inflamatorio, mastitis periductal, trauma e infecciones bacterianas o micóticas, su diagnóstico de certeza es un real desafío, requiriendo de confirmación histológica y de la exclusión de causas secundarias.

Imagenológicamente, ya se sea en mamografía, ecografía o resonancia magnética (RM), no existe un patrón patognomónico, pero sí algunos signos que hacen sospechar esta patología, siendo el ultrasonido el más útil de las modalidades imagenológicas (3).

El propósito de este estudio es analizar los casos de mastitis granulomatosa idiopática diagnosticados en el Centro de Imagenología del Hospital Clínico de la Universidad de Chile durante los últimos 10 años y realizar una revisión bibliográfica del tema.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un análisis retrospectivo y descriptivo de 1681 biopsias y sus resultados histopatológicos, lo que corresponde al total de las biopsias core realizadas en el Centro de Imagenología del Hospital Clínico de la Universidad de Chile entre enero de 2004 y abril de 2014, en busca del diagnóstico de mastitis granulomatosa idiopática (MGI). De las 1681 biopsias, 51 casos demostraron MGI, 15 de los cuales fueron excluidos según los siguientes criterios: presencia de reacción de tipo cuerpo extraño en la biopsia en 9 casos, *Corynebacterium* (+) en 2 biopsias y *Propionibacterium* (+) en 1, etiología secundaria a cirugía en un caso y 1 paciente se excluyó debido a falta de datos demográficos.

Se contó, por lo tanto, con 36 casos de MGI comprobadas histológicamente, en la totalidad de los cuales se analizaron las variables de edad, sexo, lateralidad de la mama afectada, examen físico, resultado de la biopsia y hallazgos imagenológicos. El análisis de otras variables se realizó según éstas estuviesen disponibles, tales como el motivo de consulta, la duración de los síntomas, el

resultado de cultivos, las tinciones histológicas y el tratamiento.

Se realizaron mamografías bilaterales análogas o digitales indirectas en un equipo Mammomat 3000 Nova marca Siemens y las ecografías se realizaron con transductor lineal de alta frecuencia 7-12 MHz en un equipo Philips iU22 Ultrasound System, Philips ATL 5000 o Logig 7 GE Medical System. En el caso de la paciente que posee imágenes de resonancia, éstas se realizaron en un equipo de Resonancia Magnética Superconductor de 1,5 T con bobina dedicada e inyección de gadolinio intravenoso (Optimark) con protocolo que consistió en secuencias pre contraste potenciadas en T2 y T1 sin saturación grasa y secuencias dinámicas potenciadas en T1 Gre con fatsat. El postproceso consistió en sustracciones de las imágenes dinámicas y reconstrucciones MIP (Maximum Intensity Projection). Todas las imágenes fueron analizadas en el sistema PACS (Picture Archiving and Communication System, Agfa HealthCare).

Los datos demográficos y clínicos fueron obtenidos de las fichas clínicas, tanto las archivadas en papel como en formato electrónico y el manejo, como el uso de antibióticos, corticoides o cirugía también fueron documentados.

RESULTADOS

En el periodo estudiado un total de 36 pacientes fueron diagnosticados con mastitis granulomatosa idiopática. Todos fueron de sexo femenino, con un promedio de edad de 42,5 años (rango: 20 a 81 años).

El cuadro fue unilateral en 35 pacientes (97%), 20 fueron derechos (55,5%) y 15 izquierdos (41,5%) y se presentó en forma bilateral en una paciente (2,7%).

Los motivos de consulta fueron registrados en las fichas clínicas sólo en 28 de los 36 casos, siendo las principales causas: dolor, aumento de volumen, masa palpable, supuración espontánea, edema y retracción del pezón. A su vez la duración de los síntomas, la cual se registró en 13 casos, varió desde 3 días hasta 1 año.

La revisión de las fichas médicas en relación al examen físico demostró que la presentación individual más frecuente fue la masa o nódulo con un 55,5% de los casos, sin embargo en 10 casos se observó la presencia de más de un hallazgo en el misma mama (Tabla I).

De las 36 pacientes, sólo 18 tenían disponible mamografías en los sistemas de registro, mientras que 35 contaban con imágenes de ultrasonido al momento del análisis. Los datos de los exámenes imagenológicos se desglosan en las Tablas II y III.

Tabla I
HALLAZGOS AL EXAMEN FÍSICO EN MUJERES CON MASTITIS GRANULOMATOSA IDIOPÁTICA

Examen físico	n	%
Nódulo o masa	20	55,5
Fístula cutánea - nódulo	4	11,1
Nódulo - engrosamiento cutáneo	4	11,1
Fístula cutánea	2	5,5
Engrosamiento cutáneo	1	2,7
Nódulo - engrosamiento cutáneo - fístula	1	2,7
Fístula cutánea - engrosamiento cutáneo	1	2,7
Datos no disponibles	3	8,3
Total	36	100

Tabla II
FRECUENCIAS DE HALLAZGOS MAMOGRÁFICOS EN MUJERES CON MASTITIS GRANULOMATOSA IDIOPÁTICA

Hallazgos mamográficos	n	%
Asimetría focal	6	16,6
Área lobulada o irregular	4	11,1
Distorsión	3	8,3
Engrosamiento cutáneo	2	5,6
Normal	3	8,3
Sin datos	18	50
Total	36	100

Tabla III
HALLAZGOS A LA ULTRASONOGRAFÍA EN MUJERES CON MASTITIS GRANULOMATOSA IDIOPÁTICA

Hallazgos ultrasonográficos	n	%
Área irregular hipocogénica con extensiones tubulares	14	38,9
Área irregular hipocogénica sin extensiones tubulares	13	36,1
Área - fístula	6	16,7
Engrosamiento cutáneo	1	2,7
Distorsión con sombra acústica posterior	1	2,7
Fístula aislada	-	-
Sin datos	1	2,7
Total	36	100

DISCUSIÓN

La MGI, también llamada mastitis granulomatosa globular o lobulitis granulomatosa es una patología infrecuente, de etiología desconocida que clínicamente imita otras patologías y que se presenta principalmente en mujeres en edad reproductiva. Existen en la literatura reportes de casos en niñas desde los 11 años (4), pacientes de hasta 83 años de edad (5) y presentación aislada en hombres. En nuestro estudio observamos similitudes en relación a lo descrito en la literatura con un promedio de edad de 42,5 años, con un rango de 20 a 81 años.

En la literatura no se ha descrito una clara predisposición étnica, pero sí una asociación con anticonceptivos orales y lactancia (6). Una lactancia prolongada condicionaría una distensión de los ductos y acinos lo que facilitaría la rotura de estas estructuras generando una respuesta granulomatosa (7).

A pesar de la poca información registrada en las fichas clínicas sobre la duración de la sintomatología, podemos inferir que existe una tendencia al retraso en el diagnóstico definitivo, con una duración de los síntomas que va desde los 3 días hasta 1 año, similar a lo descrito en otros reportes, posiblemente debido a lo inespecífico del cuadro y a que esta entidad imita otras patologías (3). Suelen ser pacientes que han consultado en variadas oportunidades, en las cuales se plantean varios diagnósticos diferenciales, algunas tratadas con más de un esquema antibiótico, con escasa o nula respuesta al tratamiento lo que finalmente hace plantear el diagnóstico de MGI y solicitar el estudio histológico.

La patogénesis y etiología de la MGI no está clara. Se ha descrito una teoría autoinmune mediada por células T, que involucra primariamente un daño del epitelio ductal secundario posiblemente a trauma, infecciones o lactancia, lo que genera una fuga de secreciones ricas en proteínas y grasas hacia el tejido conectivo, produciendo una reacción granulomatosa, en la que participan linfocitos y macrófagos. Por otro lado esta teoría se sustenta en el hecho que muchas pacientes presentan una respuesta favorable al tratamiento con corticoides y a que se ha descrito una asociación con enfermedades de índole inmunológico, como eritema nodoso así como al aumento en el título de anticuerpos ANA en sangre (8). Otras entidades tales como sarcoidosis, granulomatosis de Wegener, mastitis de células plasmáticas, tuberculosis, brucelosis, reacción a cuerpo extraño, rotura de un quiste, ectasia ductal, necrosis grasa, infecciones parasitarias o fúngicas o específicamente por *Corynebacterium* sp, han sido asociadas, por lo que es imperativo descartarlas antes de plantear el diagnóstico de MGI.

Se ha descrito una asociación entre el bacilo gram positivo *Corynebacterium* sp y el desarrollo de la MGI (9). Este germen es difícil de demostrar, debido a que es un organismo fastidioso desde el punto de vista de las necesidades que requiere para crecer en un medio de cultivo especial y a que tarda aproximadamente 72 horas en aparecer, al contrario de los cultivos corrientes que se informan a las 48 horas. Asociado a lo anterior sólo existe la posibilidad de diagnóstico por secuencias de PCR para *Corynebacterium Kroppenstedtii*, el tipo más frecuente desde 1998 (8). En nuestro trabajo se presentaron 2 casos positivos de *Corynebacterium*, diagnosticados en tinción especial al momento del análisis histológico, y ambos fueron excluidos de la base de datos final.

Histológicamente la MGI se caracteriza por una inflamación granulomatosa no caseificante compuesta por histiocitos epitelioides, células plasmáticas, linfocitos, eosinófilos, neutrófilos, células gigantes tipo Langhans y grados variable de necrosis (Figura 1) (10). Este tipo de reacción granulomatosa se puede presentar en otras entidades como en las reacciones tipo cuerpo extraño, oleogranulomas y la tuberculosis, siendo éste último el diagnóstico diferencial histológico más importante. Para diagnosticar la mastitis tuberculosa es necesario demostrar la presencia de bacilos ácido alcohol resistentes en la tinción de Ziehl Neelsen (11), tinción que fue realizada en algunas de nuestras biopsias y sin resultados positivos.

El nódulo o masa palpable es la presentación clínica más frecuentemente descrita tanto en

la literatura como en nuestra casuística (12), presentándose al examen físico, ya sea de forma aislada o simultánea con otros hallazgos al examen físico, en 29 de 36 de nuestras pacientes (80,5%).

Otros tipos de manifestación clínica como edema, retracción del pezón, engrosamiento cutáneo, fístulas con salida a la piel y adenopatías han sido descritas, encontrando en nuestro estudio fístulas a la piel principalmente asociadas a otros hallazgos en 8 de 36 pacientes (22,2%) y edema y engrosamiento cutáneo presentándose también acompañada de otros hallazgos en 7 pacientes (19,4%). Son estas últimas presentaciones las que pueden sugerir un cáncer de mama y si no existe la comprobación histológica conducir erróneamente a tratamientos innecesarios como una mastectomía. En nuestro centro sólo se planteó el diagnóstico de cáncer de mama en la primera evaluación en 2 pacientes, lo cual se descartó tras el resultado histopatológico.

Existen reportes aislados de compromiso bilateral y en nuestro estudio sólo se presentó una paciente (2,7%) con afectación bilateral comprobada histológicamente. Con respecto a la lateralidad vemos que en nuestro estudio el lado derecho fue el más frecuentemente afectado con un 55,5% de los casos (20 casos) y el izquierdo en un 41,5% (15 casos).

Dentro de los métodos imagenológicos utilizados para el diagnóstico de la MGI se cuenta la mamografía, el ultrasonido y la resonancia magnética. La mamografía muestra hallazgos generalmente inespecíficos como aumento difuso de la densidad, masas irregulares y asimetrías focales (13,14,15), visualizando frecuentemente

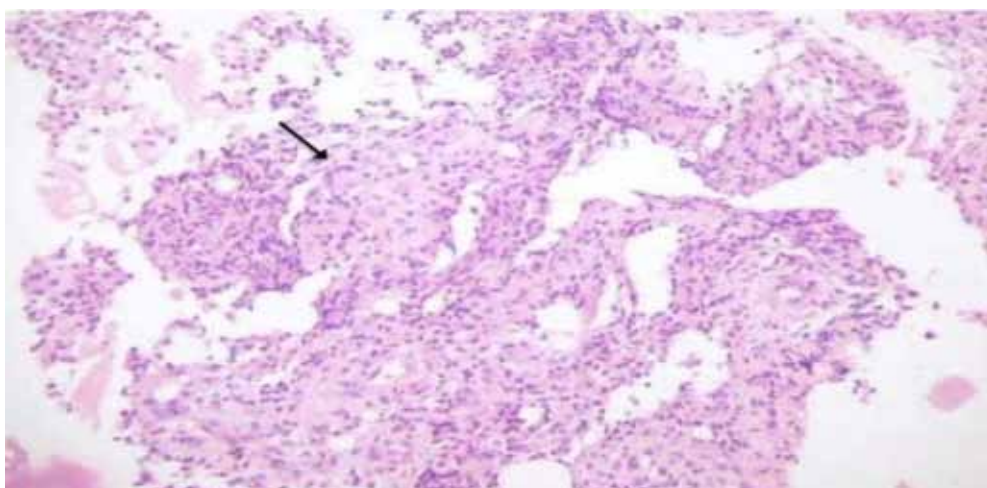


Figura 1. Corte histológico de biopsia percutánea de glándula mamaria. Foco inflamatorio rico en linfocitos e histiocitos con células gigantes multinucleadas (flecha). HE 100x.

además engrosamiento cutáneo y retracción del pezón. Las microcalcificaciones asociadas son infrecuentes y en algunos casos la mamografía no muestra alteraciones. En nuestro estudio sólo 18 de las 36 pacientes tenían disponibles sus mamografías, y de este total se encontró que el hallazgo más frecuente fue la asimetría focal en el 16,6% (6 casos) seguido de un área lobulada o irregular en el 11,1% (4 casos) (Figuras 2 y 3). La distorsión y el engrosamiento cutáneo como hallazgo aislado lo encontramos en el 8,3% (3 casos) y 5,6% (2 casos) respectivamente, en 3 casos (8,3%) las mamografías no presentaron hallazgos.

El ultrasonido es una buena herramienta de aproximación diagnóstica en el análisis de la MGI (13). Se han descrito lesiones irregulares, anfractuadas, hipoecogénicas, heterogéneas, mal definidas y múltiples, que tienden a coalescer y que pueden presentar refuerzo o sombra acústica posterior, asociado a tractos sinuosos hipoecogénicos que son extensiones tubulares hipoecogénicas a través de los lóbulos. Se ha descrito también la presencia de adenopatías axilares y edema circundante (13,14,15).

En 35 de 36 de nuestras pacientes se obtuvo las imágenes ecográficas al momento del análisis, encontrándose que el hallazgo más frecuente fue un área irregular hipoecogénica con extensiones tubulares en 14 pacientes (38,9%) seguido por un

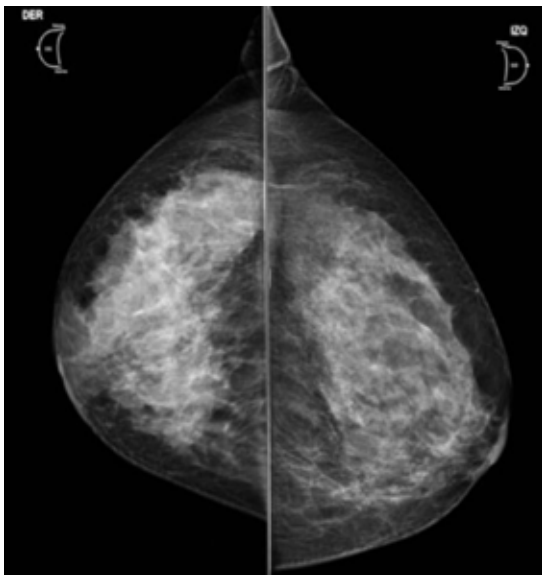


Figura 2. Mujer de 42 años. Mamografía proyección craneo caudal. Mamas heterogéneamente densas con aumento de densidad global de bordes mal definidos de la mama derecha.

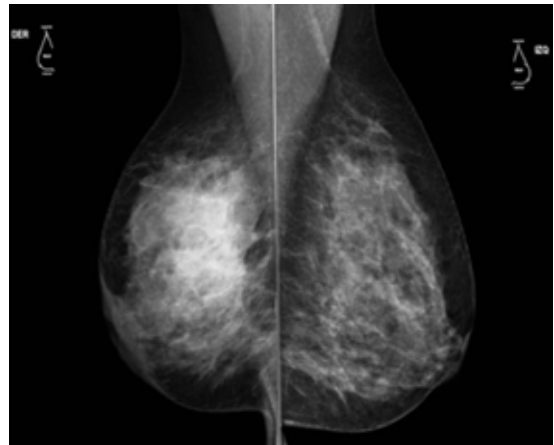


Figura 3. Mujer 42 años. Mamografía proyección mediolateral oblicua. Mamas heterogéneamente densas con aumento de densidad global de mama derecha.

área irregular hipoecogénica sin extensiones tubulares en 13 casos (36,1%) y de un área hipoecogénica irregular asociada a una fístula cutánea en 6 pacientes (16,7%) (Figuras 4, 5, y 6). El engrosamiento cutáneo aislado, no asociado a otros hallazgos sólo se vio en 1 caso (2,7%). Es relevante mencionar que si bien la presencia de fístulas no fue el hallazgo más frecuente es un signo altamente sugerente de esta patología, especialmente cuando son recurrentes y es de utilidad al momento de diferenciarla de otros tipos de mastitis.



Figura 4. Mujer 31 años, aumento de volumen, eritema de 4 meses evolución y fístulas a piel. En ultrasonido se observa aumento de la ecogenicidad de la piel y del subcutáneo con engrosamiento del plano cutáneo más evidente en cuadrantes superiores e internos izquierdos asociado a múltiples fístulas con y sin salida a la piel.



Figura 5. Mujer del caso 3. Se observa una colección que se dirige desde la región retroareolar hacia el cuadrante súpero interno, hora 9 - 10 con una longitud estimada de 8 cm.

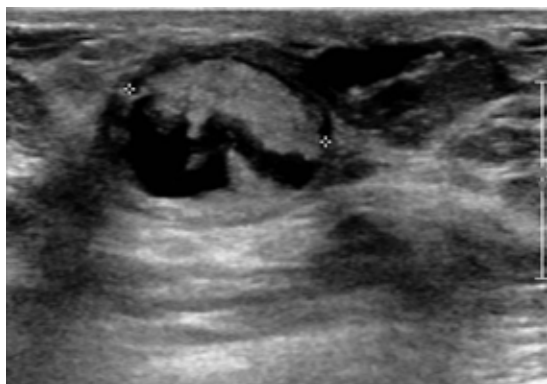


Figura 6. Mujer 68 años, con eritema, dolor y retracción del pezón. En ultrasonido se visualiza un nódulo sólido quístico retroareolar derecho, no vascularizado.

En nuestro estudio una paciente se realizó RM contrastada evidenciando en la mama alterada, áreas difusas de mayor intensidad de señal en secuencias potenciadas en T2 y en secuencias con gadolinio zonas de realce en anillo no mayores a 10 mm (Figuras 7 y 8).

En la literatura se describe la presentación de un patrón de realce con áreas regionales o segmentarias de tipo no masa, asociada a lesiones en anillo, que pueden ser de milímetros a centímetros

y que reflejan microabscesos asociados al proceso granulomatoso inflamatorio en el tejido mamario. Por otra parte las lesiones son hiperintensas en secuencias potenciadas en T2, y en las potenciadas en T1, la señal muestra variabilidad dependiendo del contenido proteico de las lesiones. Cuando se administra gadolinio y se analizan las curvas dinámicas se visualizan lesiones en anillo con una fase precoz de ascenso rápido, y una fase postinicial y tardía tipo lavado, asociadas a áreas de realce tipo no masa con una curva ascendente (2,16). La RM es válida para evaluar la extensión del proceso inflamatorio y es una herramienta útil para realizar el seguimiento post tratamiento con el fin de evaluar la presencia de enfermedad residual.

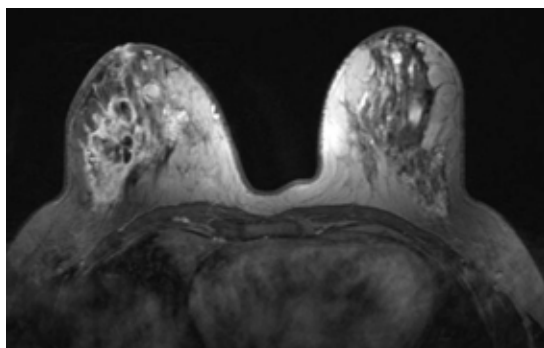


Figura 7. Adquisición axial en secuencia potenciada en T2. Mujer de 42 años. En la mama derecha se observa área de mayor intensidad de señal que compromete prácticamente toda la mama, de comportamiento heterogéneo, con marcado realce cutáneo, en especial en situación periareolar.

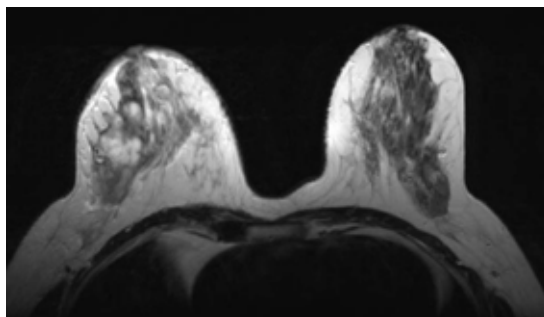


Figura 8. Adquisición axial en secuencia dinámica con gadolinio, minuto 2. En la mama derecha se identifican algunas áreas de impregnación de tipo progresiva de realce en anillo no mayores de 10 mm de distribución dispersa mayoritariamente en cuadrantes externos.

El manejo óptimo de la MGI es controversial. Se describen variados tratamientos, desde el uso de corticoides y antibióticos como terapia conservadora y escisión quirúrgica ya sea parcial o total. En pacientes con mastitis no complicada podría mantenerse una conducta expectante sobre la base de casos reportados con resolución espontánea (17). Los corticoides han sido empleados para el tratamiento tanto curativo como con el objetivo de reducir el proceso inflamatorio para posteriormente realizar una extirpación quirúrgica, incluso con reconstrucción estética inmediata (18,19). El tratamiento quirúrgico descrito en la literatura incluye escisión de la masa o nódulo y drenaje de las colecciones, manejo que sin duda depende de cada paciente (6). Un punto importante a destacar es que la terapia antibiótica no tiene sustento etiológico para su uso en esta patología, que por definición no presenta gérmenes asociados por lo que su prescripción no estaría justificada.

En nuestro estudio identificamos 14 pacientes con su respectivo manejo, el cual se basó principalmente en corticoides asociados a antiinflamatorios no esteroidales y/o antibióticos, y en 2 casos se requirió cirugía, realizándose una mastectomía parcial y total debido a recurrencias y numerosos fracasos de tratamientos farmacológicos.

CONCLUSIÓN

La MGI es una enfermedad infrecuente de etiología poco clara. Ocurre predominantemente en mujeres premenopáusicas y por su presentación clínica inespecífica suele ser confundida con enfermedad inflamatoria y/o neoplásica. No hay características patognomónicas, sin embargo suelen existir signos clínicos e imagenológicos que permiten sospechar esta patología, evitando un retraso en el diagnóstico. Dentro de ello, destaca la ecografía como estudio de mayor rendimiento, por los hallazgos de áreas hipoecogénicas, anfractuosas, conectadas entre sí, con extensiones tubulares a la piel, como la manifestación más frecuente y sugerente de MGI. Permitiendo además la realización de biopsia core para confirmación diagnóstica (gold standard). El manejo continúa siendo controversial.

REFERENCIAS

1. Kessler E, Wolloch Y. Granulomatous mastitis: a lesion clinically simulating carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1972;58:642-6.
2. Hovanessian L, Peyvandi B, Klipfel N, Grant E, Iyengar G. Granulomatous lobular mastitis: imaging, diagnosis, and treatment. *AJR* 2009; 193:574-81.
3. Gunduz Y, Altintoprak F, Tatli Ayhan L, Kivilcim T, Celebi F. Effect of Topical Steroid Treatment on Idiopathic Granulomatous mastitis: clinical and radiologic evaluation. *Breast J* 2014;20:586-91.
4. Bani-Hani KE, Yaghan RJ, Matalka II, Shatnawi NJ. Idiopathic granulomatous mastitis: time to avoid unnecessary mastectomies. *Breast J* 2004;10:318-22.
5. Lai EC, Chan WC, Ma TK, Tang AP, Poon CS, Leong HT. The role of conservative treatment in idiopathic granulomatous mastitis. *Breast J* 2005;11:454-6.
6. Kok KY, Telisinghe PU. Granulomatous mastitis: Presentation, treatment and outcome in 43 patients. *Surgeon* 2010;8:197-201.
7. Kaur AC, Dal H, Muezzinoglu B, Paksoy N. Idiopathic granulomatous mastitis. Report of a case diagnosed with fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 1999;43:481-4.
8. Ozel L, Unal A, Unal E, Kara M, Erdoğan E, Krando O, et al. Granulomatous mastitis: is it an autoimmune disease? Diagnostic and therapeutic dilemmas. *Surg Today* 2012;42:729-33.
9. Bercot B, Kannengiesser C, Oudin C, Grandchamp B, Sanson-le Pors MJ, Mouly S, Elbim C. First description of NOD2 variant associated with defective neutrophil responses in a woman with granulomatous mastitis related to corynebacteria. *J Clin Microbiol* 2009;47:3034-7.
10. Taylor GB, Paviour SD, Musaad S, Jones WO, Holland DJ. A clinicopathological review of 34 cases of inflammatory breast disease showing an association between corynebacteria infection and granulomatous mastitis. *Pathology* 2003; 35:109-19.
11. Lacambra M, Thai TA, Lam CC, Yu AM, Pham HT, Tran PV, et al. Granulomatous mastitis: the histological differentials. *J Clin Pathol* 2011;64:405-11.
12. Hee Ri Na Seo, Kuk Young Na, Hyun Ee Yim, Tae Hee Kim, Doo Kyoung Kang, Ki Keun Oh, et al. Differential diagnosis in idiopathic granulomatous mastitis and tuberculous mastitis. *J Breast Cancer* 2012;15:111-8.
13. Erhan Y, Veral A, Kara E, Özdemir N, Kapkac M, Özdedeli E, et al. A clinicopathologic study of a rare clinical entity mimicking breast carcinoma: idiopathic granulomatous mastitis. *Breast* 2000;9:52-6.
14. Gautier N, Lalonde L, Tran-Thanh D, El Khoury M, David J, Labelle Maude, et al. Chronic granulomatous mastitis: Imaging, pathology and management. *Eur J Radiology* 2013;82:165-75.
15. Boufettal H, Essodegui F, Noun M, Hermas S, Samouh N. Idiopathic granulomatous mastitis: A report of twenty cases. *Diagn Interv Imaging* 2012;93:586-96.
16. Al-Khawari HA, Al-Manfouhi HA, Madda JP, Kovacs A, Sheikh M, Roberts O. Radiologic features of granulomatous mastitis. *Breast J* 2011;17:645-50.
17. Lai EC, Chan WC, Ma TK, Tang AP, Poon Cs Leong

- HT. The role of conservative treatment in idiopathic granulomatous mastitis. *Breast J* 2005;11:454-6.
18. Sakurai K, Fujisaki S, Enomoto K, Amano S, Sugitani M. Evaluation of follow-up strategies for corticosteroid therapy of idiopathic granulomatous mastitis. *Surg Today* 2011;41:333-7.
19. Hladik M, Schoeller T, Ensaf F, Wechselberger G. Idiopathic granulomatous mastitis: Successful treatment by mastectomy and immediate breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011;64:1604-7.
-

Trabajos Originales

Abordaje vaginoscópica para la realización de histeroscopia oficial: experiencia, resultados y revisión de la literatura

Rodrigo Carvajal G.¹, Armando Cortínez C.¹, Constanza Soto L.^a, Cristián Miranda V.¹
Antonio Carvajal M.¹, Iván Gallegos M.², David Vantman B.¹

¹Unidad de Medicina Reproductiva e Infertilidad, Departamento de Obstetricia y Ginecología. ²Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universidad de Chile.

^aAlumna, Escuela de Medicina, Universidad Católica del Maule.

RESUMEN

Objetivo: Presentar nuestra experiencia y una revisión de la literatura sobre la utilización de la vaginohisteroscopia oficial. Describir las principales indicaciones, su tolerancia, los procedimientos realizados y las complicaciones resultantes. **Método:** Estudio descriptivo de todos los procedimientos vaginohisteroscópicos ambulatorios realizados en la Unidad de Medicina Reproductiva e Infertilidad del Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, entre el 1° de enero de 2008 y el 31 de enero de 2014. **Resultados:** Se realizaron un total de 632 vaginohisteroscopias: 63,7% diagnósticas y 36,2% quirúrgicas. El tiempo promedio de realización fue de 13 ± 8 minutos. La percepción de dolor presentó una mediana de EVA 4 con intercuartiles de 3 y 6. La principal indicación fue por sospecha de pólipos endometriales (33%) y engrosamiento endometrial en un 12%. El hallazgo histeroscópico más frecuente fue cavidad endometrial normal (27%) y pólipos endometriales (27%). Los procedimientos más frecuentes fueron polipectomías (27%) y biopsias endometriales (20%). Se registraron 17 complicaciones (2,6%): 14 reacciones vasovagales (2,2%) y 3 lipotimias (0,4%). **Conclusiones:** El abordaje vaginohisteroscópico ha demostrado ser una técnica segura, resolutive, bien tolerada por las pacientes y de menor costo.

PALABRAS CLAVE: *Vaginohisteroscopia, histeroscopia oficial, histeroscopia ambulatoria, histeroscopia diagnóstica*

SUMMARY

Objective: To present our experience and a review of the literature of the vaginohysteroscopic technique. To describe the main indications, the tolerance, the procedures performed and their complications. **Method:** This is a descriptive study of all outpatient procedures performed with the vaginohysteroscopic technique in the Reproductive Medicine and Infertility Unit of the Department of Obstetrics and Gynecology at University Hospital of Chile between 1st January of 2008 and 31st January of 2014. **Results:** A total of 632 vaginohysteroscopies were performed: 63.7% diagnostic and 36.2% surgical. The average procedure time was 13 ± 8 minutes. Pain showed a median of VAS of 4. The main indication was suspected endometrial polyps (33%) and endometrial thickening (12%). The most frequent finding was normal endometrial cavity (27%) and endometrial polyps (27%). The most common procedures were polypectomy (27%) and endometrial biopsies (20%). We registered 17 complications (2.6%): 14 vasovagal reactions (2.2%) and 3 lipothymias (0.4%). **Conclusions:** vaginohysteroscopy approach has proven to be a safe and very resolutive technique, well tolerated by patients and considerably cost-effective.

KEY WORDS: *Vaginohysteroscopy, office hysteroscopy, outpatient hysteroscopy, diagnostic hysteroscopy*

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de la histeroscopia oficial ha permitido un abordaje mínimamente invasivo de la vagina, cavidad endometrial y la resolución de sus patologías más frecuentes. Es así, como se ha demostrado su gran efectividad y precisión en la evaluación de la patología endometrial: como el sangrado uterino anómalo, aborto recurrente e infertilidad (1,2). Así mismo, el avance de la técnica ha cambiado el antiguo paradigma de considerar a la histeroscopia diagnóstica a la de resolución ambulatoria y a la quirúrgica como única posibilidad de realizar en pabellón con anestesia. De esta forma, se ha dado lugar al nuevo concepto de histeroscopia oficial y su revolucionaria estrategia de "diagnosticar y tratar" en un mismo procedimiento y que puede, por lo tanto, ser quirúrgica y ambulatoria al mismo tiempo (3). A través de la histeroscopia oficial es posible evaluar la cavidad endometrial, visualizar los ostium tubarios y, específicamente mediante el abordaje vaginohistoscópico, podemos explorar la mucosa vaginal, el exocérvis y estudiar íntegramente en todo su recorrido el canal endocervical (4). De igual modo, se pueden resolver las patologías más frecuentes como pólipos endometriales, pequeños miomas, sinequias uterinas y tabiques uterinos (5,6).

Sin embargo, a pesar de los importantes avances tecnológicos y técnicos en el instrumental histoscópico con el desarrollo de equipos de cada vez menor diámetro, el empleo de medios de distensión hidrosalinos y el uso de electrodos bipolares, la presencia de dolor, estenosis cervical y la dificultad para la óptima visualización siguen siendo un impedimento para que los ginecólogos opten primariamente por la histeroscopia oficial como herramienta diagnóstica y terapéutica de las patologías de la cavidad endometrial (7).

Para evitar estas dificultades que producen un desmedro de la popularidad del abordaje oficial, es imprescindible seleccionar correctamente a la paciente, conocer las indicaciones más adecuadas, familiarizarse con las limitaciones de la técnica y, sobre todo, adquirir las habilidades y destrezas para poder aplicar adecuadamente la técnica vaginohistoscópica (3,6).

Clásicamente, el abordaje convencional incluye espéculo vaginal y pinzamiento del cérvix para rectificar el útero y mejorar la visualización del orificio cervical externo lo que produce dolor e incomodidad en la paciente. Además, frecuentemente se realiza dilatación cervical, por lo que es necesaria anestesia paracervical o sedación; incluso, se suele asepticar la vagina y el cuello uterino para asemejarlo a una histeroscopia en quirófano lo que dista de ser mínimamente invasivo (8). La introducción del abordaje vaginohistoscópico, "no touch technique", ha transformado la técnica en un proce-

dimiento menos invasivo y mucho más accesible, ya que evita el uso de espéculo y pinza Pozzi al introducir el histeroscopio bajo visión directa respetando la anatomía normal del canal endocervical disminuyendo así el dolor y mejorando la tolerancia (9,10).

El objetivo de este trabajo es presentar la experiencia en la implementación de la vaginohistoscopia oficial y describir las principales indicaciones, la tolerancia al dolor, los procedimientos realizados y las complicaciones que se presentaron a lo largo de 6 años desde su utilización.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo de todos los procedimientos vaginohistoscópicos ambulatorios realizados en la unidad de Medicina Reproductiva e Infertilidad del Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital Clínico de la Universidad de Chile entre el 1° de Enero de 2008 y 31 Enero de 2014. Todos los procedimientos fueron realizados por el mismo equipo médico y fueron incluidos en una base de datos Filemaker®, especialmente diseñada para el registro prospectivo de los antecedentes clínicos de las pacientes y los resultados obtenidos en sus respectivas histeroscopias. Se consideraron antecedentes como paridad, edad, complicaciones, la dificultad en la realización del procedimiento graduada en una escala de 0-4, la duración del procedimiento histoscópico, el diagnóstico pre y post histeroscopia, el tipo de procedimiento realizado, el grado de dolor evaluado según escala visual análoga (EVA) entre 1 y 10, y los resultados de las biopsias en los casos correspondientes.

En todos los procedimientos se utilizó un equipo histeroscopia oficial tipo Bettocchi (Karl-Storz endoskope®), consistente en una camisa de 5,4 mm con un canal de trabajo de 5Fr, una óptica de 2,9 mm de 30°. Como elementos de trabajo se utilizaron únicamente pinzas tipo grasping y tijeras punta redonda ambas de 5Fr. En todos los procedimientos se utilizó como medio de distensión solución fisiológica. Para un mejor control de la irrigación y de la presión de distensión se utilizó un equipo automatizado (Endomat, Karl-Storz endoskope®). La presión de trabajo se fijó a 75 mmHg con un máximo de 100 mmHg, el flujo a 200ml/min y la succión a 0,25 bar.

Todos los procedimientos histoscópicos se realizaron ambulatoriamente con la técnica de vaginohistoscopia. Esta técnica no requiere la utilización de espéculo vaginal ni pinzamiento cervical, sin requerimientos de anestesia, sedación, pabellón ni dilatación cervical. Una vez, la paciente en posición ginecológica, se apoya en la horquilla vulvar la punta del histeroscopio y se distiende la vagina con el medio de distensión realizando primero una vaginoscopia para luego

avanzar al cérvix e identificar el orificio cervical externo (OCE). Identificado el OCE se accede al canal endocervical y con suaves movimientos de rotación, siempre visualizando el frente de avance para producir menos dolor se logra la entrada a la cavidad endometrial.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico de la Universidad de Chile y para su realización se contó con el apoyo y participación del Servicio de Anatomía Patológica del mismo hospital, que proporcionó una base de datos propia de la cual se obtuvo el correlato anatómopatológico.

Para el análisis estadístico de los datos se usó el programa Graph Pad 5.0®. Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar, las discontinuas como mediana \pm intercuartiles y las cualitativas como frecuencia expresada en porcentajes. Como herramientas estadísticas se utilizó Mann-Whitney y test de Fisher. Se determinó como significativo un valor $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se realizaron un total de 632 vaginohisteroscopias en el período analizado. La edad media de las pacientes fue de 41 ± 11 años (rango: 17-89 años). Un 36% ($n=228$) de las pacientes era nulípara y un 63,9% ($n=404$) multiparas. Del total de histeroscopias, 403 (63,7%) fueron diagnósticas y 229 (36,2%) quirúrgicas. El tiempo promedio de realización del procedimiento fue de 13 ± 8 minutos (rango: 1-50 minutos). La percepción de dolor en las pacientes se estimó por EVA y presentó una mediana de 4 con intercuartiles de 3 y 6. El grado de dificultad presentó una mediana de 1 con intercuartiles de 1 y 2.

Las principales indicaciones de la vaginohisteroscopia fueron por sospecha de pólipos endometriales en la ecografía transvaginal en un 33% ($n=210$) y engrosamiento endometrial ecográfico en un 12% ($n=77$) (Tabla I). Las otras indicaciones médicas fueron menos frecuentes y se presentan en la Tabla I. Los hallazgos histeroscópicos más frecuentes fueron cavidad endometrial normal 27% ($n=171$), pólipos endometriales 27% ($n=173$) y miomas submucosos 10% ($n=65$), otros hallazgos se presentan en la Tabla II.

Se realizaron 229 vaginohisteroscopias quirúrgicas, 36,3% del total (Tabla III). Los principales procedimientos realizados fueron polipectomías 27% ($n=62$), biopsias endometriales 20% ($n=48$), extracción de dispositivos intrauterinos 19% ($n=44$), dilataciones cervicales 11% ($n=27$) y otros procedimientos que se presentan en menor porcentaje.

Como era de esperar la media de tiempo operatorio fue mayor para los procedimientos quirúrgicos; siendo $12,6 \pm 6$ min para las diagnósticas y $15,4 \pm 8$ min para las operatorias,

Tabla I
INDICACIONES DE LA HISTEROSCOPIA

Diagnóstico	Pacientes (%)
Pólipos endometriales	210 (33)
Engrosamiento endometrial	77 (12)
Infertilidad	67 (10)
Miomas	59 (9,3)
Sangrado uterino anómalo	56 (8,8)
Extracción DIU	44 (6,9)
Aborto recurrentes	22 (3,3)
Histerosalpingografía alterada	21 (3,4)
Tabique uterino	19 (3)
Essure	15 (2,3)
Sinequias uterinas	11 (1,7)
Control postoperatorio	11 (1,7)
Otras	20 (3,1)
Total	632 (100%)

Tabla II
HALLAZGOS HISTEROSCÓPICOS

Tipo de patología intrauterina	n (%)
Normal	171 (27)
Pólipos	173 (27)
Miomas	65 (10)
Engrosamiento endometrial	51 (8)
Dispositivo intrauterino	44 (6,9)
Malformación uterina	43 (6,8)
Otras	29 (4,5)
Adherencias	20 (3,1)
Estenosis cervical	20 (3,1)
Atrofia endometrial	16 (2,5)

Tabla III
PROCEDIMIENTOS HISTEROSCÓPICOS

Tipo	n (%)
Diagnósticas	403 (63,7)
Quirúrgicas:	229 (36,3)
- Polipectomía	62 (27)
- Biopsia endometrio	48 (20)
- Extracción DIU	44 (19)
- Dilatación cervical	27 (11)
- Septoplastia	19 (8)
- Essure	15 (6)
- Adhesiolisis	11 (4)
- Otras	3 (1)

diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Sin embargo, al comparar la percepción del dolor la mediana en los procedimientos quirúrgicos fue EVA 4; mientras que la mediana de EVA en los procedimientos diagnósticos fue EVA 5, diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Esta diferencia en la menor percepción del dolor a favor de los procedimientos quirúrgicos, probablemente se deba a la mayor proporción de multiparidad en este grupo de pacientes. En efecto, una significativa mayor proporción de nulíparas (63%) se realizaron histeroscopias diagnósticas, lo que explicaría la mayor percepción de dolor, si lo comparamos con el grupo de histeroscopias quirúrgicas (53% de nulíparas) ($p < 0,05$).

Se evaluó la percepción del dolor por paridad. La mediana para nulíparas fue EVA 5 y para multiparas EVA 4; sin embargo la menor percepción del dolor por parte de pacientes multiparas no presentó significancia estadística ($p = 0,1$). En este mismo sentido, se contrastaron los efectos de paridad sobre la percepción del dolor y el tiempo operatorio. La media de tiempo operatorio fue interesantemente mayor para el grupo de multiparas ($14,3 \pm 7$ min) en comparación con las nulíparas ($12,9 \pm 7$ min) ($p < 0,05$). Probablemente se explique por una mayor proporción de procedimientos quirúrgicos en las pacientes multiparas (37%) en comparación con las nulíparas (27%) ($p < 0,05$).

Se revisaron los informes de las biopsias de las polipeptomías y se encontró que el 21% ($n=13$) presentaba hiperplasia sin atipias y el 3,2% hiperplasia con atipias ($n=2$). De manera similar, de los engrosamientos endometriales el 20% ($n=6$) se informó con hiperplasia sin atipias y el 6,8% ($n=2$) con atipias.

Se registraron un total de 17 complicaciones (2,6%) (Tabla IV). Las principales complicaciones fueron 14 reacciones vasovagales (2,2%) y 3 lipotimias (0,4%). Al analizar si había mayor proporción de complicaciones al agruparlas por paridad (nulípara v/s multipara) o por tipo de vaginohisteroscopia (diagnóstica o quirúrgica) no se encontraron diferencias significativas.

DISCUSIÓN

La vaginohisteroscopia se ha transformado en el estándar para la evaluación de la cavidad

endometrial. Los vertiginosos avances han reducido los calibres de los histeroscopios y la reciente introducción de la energía bipolar han permitido el manejo ambulatorio de la mayoría de las lesiones intracavitarias, sin la necesidad de pabellón, hospitalización, dilatación cervical y anestesia, reduciendo las complicaciones y los costos (3).

Destaca de las características clínicas de las pacientes que son un grupo con amplio rango de edades, con rango entre 17 y 89 años. Además, no se encuentran restringidas solamente a pacientes multiparas y de hecho, un 36% de las pacientes era nulípara, incluso dentro de nuestra casuística tenemos pacientes sin actividad sexual, por lo que ni la edad ni la paridad son excluyentes como indicación para este tipo de técnica. Por otro lado, es importante destacar que un gran porcentaje de las vaginohisteroscopias fue de tipo diagnóstica (63,7%) lo que pudiese explicar la buena tolerancia referida por las pacientes. Este alto porcentaje, puede estar relacionado en parte a que la mayoría de las pacientes fueron referidas por la sospecha no confirmada de patología endometrial sugerida por los hallazgos de una ecografía transvaginal (pólipos endometriales, engrosamiento endometrial o miomas submucosos) o por antecedentes clínicos de infertilidad o aborto a repetición (Tabla I). Por esta razón, y en concordancia con los hallazgos descritos por otros grupos, un 27% de nuestras pacientes presentaba como hallazgo histeroscópico una cavidad endometrial normal (5).

Del mismo modo, como ha sido descrito por otros autores, los hallazgos histeroscópicos patológicos más frecuentes fueron los pólipos endometriales (27%), miomas submucosos (10%) y engrosamiento endometrial (8%) (Tabla II) (11). Dentro de las indicaciones de la vaginohisteroscopia es importante recalcar los casos de inserción de ES-SUREs, tanto para efectos de anticoncepción definitiva como para el tratamiento de hidrosalpinx en pacientes con deseo de fertilidad y elevados factores de riesgo operatorios y anestésicos (Tabla I) (12,13). Otra indicación cada vez más emergente en la esfera reproductiva, además de la utilidad en el estudio de la pareja infértil, es en parejas asintomáticas que serán sometidas a tratamientos de reproducción asistida. Se ha visto en una reciente revisión sistemática y metaanálisis que aunque no se encuentre patología endometrial, la sola realización de una histeroscopia previa aumenta las tasas de embarazo (NNT=10; IC95% 7-14) y de nacidos vivos (NNT=11; IC95% 7-16) lo que apoya la importancia de implementar esta técnica en unidades de reproducción asistida (14).

Por otro lado, destaca el corto tiempo operatorio, a pesar de la presencia de médicos ginecólogos en formación en la mayoría de los procedimientos, con una media de 13 ± 8 min para el total de histeroscopias, $12,6 \pm 6$ min para las diagnósticas

Tabla IV
COMPLICACIONES DURANTE
LA HISTEROSCOPIA

Tipo	n (%)
Reacción vasovagal	14 (2,2)
Lipotimias	3 (0,4)
Total	17 (2,6)

y $15,4 \pm 8$ min para las quirúrgicas. Si bien estas diferencias son clínicamente intrascendentes para la práctica diaria, estadísticamente fueron significativas ($p < 0,05$). A pesar de lo anterior, si consideramos la escasa preparación pre-operatoria y post-operatoria, la no necesidad de vía venosa ni anestesia, el uso como recurso de la sala de procedimientos se vuelve muy eficiente y provechoso si lo comparamos con una histeroscopia realizada en pabellón (15,16).

Un 36,3% de las vaginohisteroscopias oficinales fueron quirúrgicas (Tabla III). Dentro de los principales procedimientos realizados destaca la polipectomía (27%), las biopsias endometriales (20%) y la extracción de DIUs extraviados (19%). Es interesante destacar que las vaginohisteroscopias quirúrgicas presentaron una mejor tolerancia al dolor (EVA=4) que las histeroscopias diagnósticas (EVA=5) ($p < 0,05$) a pesar del mayor tiempo operatorio y de la realización de un procedimiento operatorio en sí mismo. Creemos que esta diferencia se explica por un mayor porcentaje de las pacientes en el grupo de las histeroscopias diagnósticas era nulípara en comparación con las quirúrgicas (63% vs. 53%), diferencia que fue estadísticamente significativa. Sin embargo, comparamos la mediana de dolor entre las multíparas y nulíparas, si bien hay una tendencia a percibir menos dolor en el grupo de las multíparas (EVA de 4 vs. 5) no demostramos una diferencia estadísticamente significativa. De esta forma, podemos decir que las histeroscopias quirúrgicas fueron mejor toleradas que las diagnósticas porque hay un mayor porcentaje de pacientes multíparas, y que por el hecho de tener indicación quirúrgica no se traduce en una mayor tasa de fracaso por mala tolerancia, si las comparamos con las exclusivamente diagnósticas.

Mazzon y cols (17), en un estudio prospectivo randomizado evaluó mediante un análisis multivariado los factores que influyen sobre la percepción de dolor encontrando resultados similares; en este estudio se describe que la presencia de sinequia cervical, duración del procedimiento, nuliparidad y uso de medio de distensión salina se asociaban independientemente a un EVA > 3 . Sin embargo, Craiciunas y cols (18), en relación al uso de medio de distensión demuestra en una revisión sistemática y metaanálisis de 10 RCTs que el uso de solución salina produce significativamente menos dolor que el CO₂ para histeroscopias diagnósticas. De igual forma, la presión de trabajo que fijamos al medio de distensión afecta la visibilidad y produce dolor. En un estudio randomizado doble ciego, donde se evaluaba el efecto de diferentes presiones de trabajo sobre la visibilidad y dolor, se encontró que por debajo de 40 mmHg se obtiene mala visibilidad y entre 70 y 100 mmHg se obtiene la mejor visibilidad, pero sin diferencias en la percepción del dolor (19).

Según estos resultados y los publicados por

otros, la vaginohisteroscopia es la técnica de elección para acceder a la cavidad endometrial por su eficiencia y menor dolor (9,10). Cooper y cols (10), en una revisión sistemática demostró que las pacientes presentaban significativamente menos dolor y mejor tolerancia con igual tasa de accesibilidad a la cavidad endometrial, al comparar el abordaje vaginoscópico vs. histeroscópico tradicional.

El uso de premedicación, como antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), es frecuentemente usado antes de los procedimientos histeroscópicos. En una revisión Cochrane, Ahmad y cols (20), sin distinguir entre abordaje vaginoscópico o tradicional, concluye que los anestésicos locales si disminuyen el dolor intraprocedimiento y durante los primeros 30 minutos, aunque no disminuyen el tiempo operatorio ni los eventos adversos. En esta misma revisión, se concluye que los AINEs y los analgésicos opioides no disminuyen significativamente el dolor comparado con placebo; sin embargo interesantemente si disminuyen la suspensión del procedimiento cuando tenía como causal el dolor y no por estenosis cervical (20).

Así mismo, como premedicación hay estudios contrapuestos con respecto al uso de misoprostol previo a la realización de una histeroscopia ofical. Se ha visto que pudiera disminuir el dolor evaluado por EVA, pero que no aumenta la accesibilidad a la cavidad endometrial ni mejora la satisfacción de la usuaria, produciendo además dolor cólico pre-operatorio, fiebre y sangrando (21,22). Sin embargo, otros autores han encontrado en pacientes que consultan por infertilidad que disminuye el tiempo operatorio además del dolor evaluado por EVA (23,24). De esta manera, el uso de misoprostol para histeroscopia ofical no es una práctica habitual en nuestro grupo por lo anteriormente discutido, pero además, porque tiene el inconveniente práctico que debe administrarse varias horas antes del procedimiento e idealmente vía vaginal, lo que es una desventaja para un procedimiento que realizamos ambulatoriamente en pocos minutos (25). Sin embargo, reconocemos que puede ser beneficioso la utilización de prostaglandinas vía vaginal u oral y estrógenos locales para facilitar el acceso a la cavidad endometrial en los casos de cuellos uterinos muy estenóticos y principalmente en postmenopáusicas (26).

Otra recomendación de buena práctica clínica es citar a las pacientes en fase proliferativa precoz, sobre todo si se realizarán procedimientos quirúrgicos, ya que el endometrio tiende a edematizarse dificultando la visualización de la cavidad endometrial. En este sentido, si queremos realizar una histeroscopia diagnóstica no es recomendable el uso de anticonceptivos hormonales, progestinas u análogos de GnRH, ya que si bien induciría un adelgazamiento endometrial, también se alterarían la características y la diferenciación propia de cada

fase endometrial dificultando el diagnóstico. Sin embargo, si queremos programar una cirugía histeroscópica ambulatoria, si es recomendable hacer una preparación endometrial previa con progestinas solas o anticonceptivos orales combinados que contengan dienogest (27).

La revisión de los informes de anatomía patológica de los procedimientos realizados destaca que el 21% de los pólipos y el 20% de los engrosamientos endometriales presentaban hiperplasia, de las cuales un 3,2% y 6,8% respectivamente presentaron atipias. Rahimi y cols (28), evaluaron la asociación de pólipos y atipias endometriales y encontró que un 18% de todas las pacientes presentaban hiperplasia endometrial y un 7,3% atipias celulares. En el mismo trabajo, al analizar sólo las pacientes postmenopáusicas un 21,6% presentaba hiperplasia, 12% atipias y un 1,2% adenocarcinoma asociado, subrayando el riesgo de malignización en este grupo de pacientes (28). Si bien no reportamos casos de adenocarcinoma en nuestra casuística, este riesgo existe y es variable en la literatura entre 3,5-3,8%, dependiendo del estado menopáusico y metrorragia principalmente (29,30).

Las complicaciones de la vaginohisteroscopia son raras y menores, en nuestra experiencia se presentaron sólo en el 2,6% del total de pacientes (Tabla IV). Principalmente, se debieron a reacciones vasovagales secundarias a dolor que no se asociaron significativamente a la paridad o al tipo de procedimiento realizado, resultados similares a los presentados por otros autores (5,31). En un RCT multicéntrico, Campos y cols (31), demuestran que con histeroscopios de 3,5 mm (mini-histeroscopios) al compararlos con histeroscopios tradicionales (5 mm de diámetro) se produce menos dolor, mayor accesibilidad a la cavidad endometrial y menor tasa de complicaciones (0-3% de complicaciones), sin importar la experiencia del cirujano ni paridad de la paciente, lo que apoya la reproducibilidad de la técnica y la importancia de contar con instrumental adecuado. Sin embargo, en nuestra experiencia hemos notado la importancia del entrenamiento previo en modelos y simuladores para disminuir la curva de aprendizaje, adquirir mayor seguridad y destrezas al momento de enfrentar al paciente real, lo que optimiza los resultados y genera aprecio por la técnica. Es así que en base a nuestros resultados podemos decir que la vaginohisteroscopia es un procedimiento muy seguro, con baja tasa de complicaciones y que no debe contraindicarse su empleo ambulatorio aún cuando realicemos procedimientos quirúrgicos.

CONCLUSIONES

El abordaje vaginohisteroscópico ha demostrado ser una técnica segura, resolutive y bien tolerada por las pacientes. Además, con ella es posible

resolver las patologías endouterinas más frecuentes ambulatoriamente, sin pabellón ni anestesia, con una baja tasa de complicaciones y considerables menores costos.

REFERENCIAS

1. Angioni S, Loddo A, Milano F, Piras B, Minerba L, Melis GB. Detection of benign intracavitary lesions in postmenopausal women with abnormal uterine bleeding: a prospective comparative study on outpatient hysteroscopy and blind biopsy. *J Minim Invasive Gynecol* 2008;15:87-91.
2. Revel A, Shushan A. Investigation of the infertile couple: hysteroscopy with endometrial biopsy is the gold standard investigation for abnormal uterine bleeding. *Hum Reprod* 2002;17:1947-9
3. Bettocchi S, Ceci O, Di Venere R, Pansini MV, Pellegrino A, Marelllo F, *et al.* Advanced operative office hysteroscopy without anaesthesia: analysis of 501 cases treated with a 5 Fr bipolar electrode. *Hum Reprod* 2002;17:2435-8.
4. Pérez-Medina T, Bajo JM, Martínez-Cortés L, Castellanos P, Pérez de Avila I. Six thousand office diagnostic-operative hysteroscopies. *Int J Gynecol Obstet* 2000;71:33-8.
5. Van Kerkvoorde TC, Veersema S, Timmermans A. Long-term complications of office hysteroscopy: analysis of 1028 cases. *J Minim Invasive Gynecol* 2012;19:494-7.
6. Di Spiezio Sardo A, Taylor A, Tsirkas P, Mastrogamvrakis G, Sharma M, Magos A. Hysteroscopy: a technique for all? Analysis of 5,000 outpatient hysteroscopies. *Fertil Steril* 2007;89:438-43.
7. Readman E, Maher PJ. Pain relief and outpatient hysteroscopy: a literature review. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004;11:315-9.
8. Bettocchi S, Nappi L, Ceci O, Selaggi L. Office hysteroscopy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004;31:641-54.
9. Cicinelli E, Parisi C, Galantino P, Pinto V, Barba B, Schonauer S. Reliability, feasibility, and safety of minihysteroscopy with a vaginoscopic approach: experience with 6000 cases. *Fertil Steril* 2003;80:199-202.
10. Cooper N, Smith P, Khan K, Clark T. Vaginoscopic approach to outpatient hysteroscopy: a systematic review of the effect on pain. *BJOG* 2010;117:532-9.
11. Carabias P, Celades-Filella M, Zapardiel I, Alsina-Maqueda A, Genover-Llimona E. Experience and results of office hysteroscopy at a primary hospital. *J Obstet Gynaecol* 2014;34:54-6.
12. Hurskainen R, Hovi SL, Gissler M, Grahn R, Kukkonen-Harjula K, Nord-Saari M, Mäkelä M. Hysteroscopic tubal sterilization: a systematic review of the Essure system. *Fertil Steril* 2010;94:16-9.
13. Arora P, Arora RS, Cahill D. Essure® for management of hydrosalpinx prior to in vitro fertilisation: a systematic review and pooled analysis. *BJOG* 2014;121:527-36.
14. Pundir J, Pundir V, Omanwa K, Khalaf Y, El-Toukhy T. Hysteroscopy prior to the first IVF cycle: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2014;28:151-61.
15. Hildebaugh D. A comparison of clinical outcomes and

- cost of office versus hospital hysteroscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1996;4:39-45.
16. Moawad NS, Santamaria E, Johnson M, Shuster J. Cost-effectiveness of office hysteroscopy for abnormal uterine bleeding. *JSLs* 2014;18(3).pii: e2014.00393.
 17. Mazzon I, Favilli A, Grasso M, Horvath S, Bini V, Di Renzo GC, Gerli S. Pain in diagnostic hysteroscopy: a multivariate analysis after a randomized, controlled trial. *Fertil Steril* 2014;102:1398-403.
 18. Craciunas L, Sajid MS, Howell R. Carbon dioxide versus normal saline as distension medium for diagnostic hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2013;100:1709-14.
 19. Shahid A, Pathak M, Gulumser C, Parker S, Palmer E, Saridogan E. Optimum uterine filling pressure for outpatient diagnostic hysteroscopy: a double-blind, randomized controlled trial. *Reprod Biomed Online* 2014;28:86-91.
 20. Ahmad G, O'Flynn H, Attarbashi S, Duffy JM, Watson A. Pain relief for outpatient hysteroscopy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(11):CD007710.
 21. Singh N, Ghosh B, Naha M, Mittal S. Vaginal misoprostol for cervical priming prior to diagnostic hysteroscopy--efficacy, safety and patient satisfaction: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2009;279:37-40.
 22. Hassa H, Aydin Y, Oge T, Cicek K. Effectiveness of vaginal misoprostol and rectal nonsteroidal anti-inflammatory drug in vaginoscopic diagnostic outpatient hysteroscopy in primarily infertile women: double-blind, randomized, controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol* 2013;20:880-5.
 23. Sordia-Hernández LH, Rosales-Tristan E, Vazquez-Mendez J, Merino M, Iglesias JL, Garza-Leal JG, Morales A. Effectiveness of misoprostol for office hysteroscopy without anesthesia in infertile patients. *Fertil Steril* 2011;95:759-61.
 24. El-Mazny A, Abou-Salem N. A double-blind randomized controlled trial of vaginal misoprostol for cervical priming before outpatient hysteroscopy. *Fertil Steril* 2011;96:962-5.
 25. Polyzos NP, Zavos A, Valachis A, Dragamestianos C, Blockeel C, Stoop D, Papanikolaou EG, Tournaye H, Devroey P, Messinis IE. Misoprostol prior to hysteroscopy in premenopausal and post-menopausal women. A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012;18:393-404.
 26. Gkrozou F, Koliopoulos G, Vrekoussis T, Valasoulis G, Lavasidis L, Navrozoglou I, Paschopoulos M. A systematic review and meta-analysis of randomized studies comparing misoprostol versus placebo for cervical ripening prior to hysteroscopy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;158:17-23.
 27. Bifulco G, Di Spiezio Sardo A, De Rosa N, Greco E, Spinelli M, Di Carlo C, Tommaselli GA, Nappi C. The use of an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest before office operative hysteroscopy: a feasibility study. *Gynecol Endocrinol* 2012;28:949-55.
 28. Rahimi S, Marani C, Renzi C, Natale ME, Giovannini P, Zeloni R. Endometrial polyps and the risk of atypical hyperplasia on biopsies of unremarkable endometrium: a study on 694 patients with benign endometrial polyps. *Int J Gynecol Pathol* 2009;28:522-8.
 29. Wethington SL, Herzog TJ, Burke WM, Sun X, Lerner JP, Lewin SN, Wright JD. Risk and predictors of malignancy in women with endometrial polyps. *Ann Surg Oncol* 2011;18:3819-23.
 30. Baiocchi G, Mancini N, Pazzaglia M, Giannone L, Bunnelli L, Giannone E, Fratini D, Di Renzo GC. Malignancy in endometrial polyps: a 12-year experience. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201(5):462.e1-4.
 31. Campo R, Molinas CR, Rombauts L, Mestdagh G, Lauwers M, Braekmans P, Brosens I, Van Belle Y, Gordts S. Prospective multicentre randomized controlled trial to evaluate factors influencing the success rate of office diagnostic hysteroscopy. *Hum Reprod* 2005;20:258-63.
-

Trabajos Originales

Infiltración con bupivacaína de la incisión de Pfannenstiel para la analgesia pos cesárea

Alfi Contreras Benítez^{1,2}, José Ramón Urdaneta Machado, PhD³, Nasser Baabel Zambrano, PhD.^{2,4}

¹Anestesiólogo. Cátedra de Anatomía Humana. Facultad de Odontología. Universidad del Zulia. ²Instituto Venezolano de los Seguros Sociales. Hospital "Dr. Adolfo Pons". ³Cátedra de Anatomía. Departamento de Morfofisiopatología. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. ⁴Cátedra de Práctica Profesional de Ginecología y Obstetricia. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Venezuela.

RESUMEN

Objetivo: Comparar la efectividad analgésica de la infiltración con Bupivacaína de la incisión de Pfannenstiel respecto a un placebo para la analgesia posoperatoria de gestantes llevadas a cesárea segmentaria en el Hospital "Dr. Adolfo Pons" de Maracaibo, estado Zulia, Venezuela. **Métodos:** Investigación comparativa y aplicada, con diseño cuasi-experimental, de casos y controles, contemporáneo y de campo, donde se incluyeron 60 gestantes planificadas para cesárea segmentaria electiva, divididas aleatoriamente en dos grupos pareados para infiltrarles la incisión de Pfannenstiel con 30 mL de Bupivacaína al 0,25% (75 mg) o solución salina. La intensidad del dolor se evaluó mediante la escala visual análoga (EVA). **Resultados:** En cuanto a la intensidad del dolor, tanto en reposo como en movimiento, se encontraron diferencias altamente significativas a favor del grupo que recibió la infiltración incisional con Bupivacaína durante las primeras seis horas del postoperatorio ($p < 0,001$); posterior a las 8 horas del posoperatorio no hubo diferencias significativas entre los dos grupos evaluados. De igual manera, estas pacientes presentaron un mayor tiempo libre de dolor, que sobrepasaba las 4 horas (251 ± 14 minutos vs. 220 ± 11 minutos; $p < 0,001$), menores requerimientos analgésicos ($199,37 \pm 0,15$ mg vs. $298,04 \pm 1,96$ mg; $p < 0,001$) y con menos efectos adversos ($p < 0,05$). **Conclusión:** La infiltración de la incisión de Pfannenstiel es efectiva para la analgesia postoperatoria de la cesárea segmentaria, prolongado el tiempo libre de dolor y disminuyendo los requerimientos de analgésicos.

PALABRAS CLAVE: *Analgesia posoperatoria, bupivacaína, cesárea, Pfannenstiel, infiltración anestésica*

SUMMARY

Aim: To compare the analgesic effectiveness of Pfannenstiel incision infiltration with bupivacaine over a placebo for post-operative analgesia in cesarean section in pregnant attending at the Hospital "Dr. Adolfo Pons" in Maracaibo, Zulia state, Venezuela. **Methods:** A comparative and applied research, with quasi-experimental, case-control, contemporary and field design, which included 60 pregnant women scheduled for elective cesarean section, divided randomly into two groups matched for Pfannenstiel incision infiltration with 30 mL Bupivacaine 0.25% (75 mg) or saline solution. Pain intensity was assessed by visual analog scale (VAS). **Results:** In terms of pain intensity at rest and in motion, were found highly significant differences in favor of the group receiving the incisional infiltration with bupivacaine during the first six hours after surgery ($p < 0.001$); not later than 8 hours after surgery where in all measurements, were found no significant differences between the two tested groups. Similarly, these patients had higher pain free time, surpassing the 4 hours (251 ± 14 minutes vs. 220 ± 11 minutes; $p < 0.001$), lower analgesic requirements (199.37 ± 0.15

mg vs. 298.04 ± 1.96 mg; $p < 0.001$) and fewer adverse effects ($p < 0.05$). *Conclusion:* The infiltration of the Pfannenstiel incision is effective for postoperative analgesia in cesarean section, prolonged pain-free time and decreasing analgesic requirements.

KEY WORDS: *Post operative analgesia, bupivacaine, caesarea, Pfannenstiel, anaesthetic infiltration*

INTRODUCCIÓN

La cesárea en los últimos 30 años viene exhibiendo un aumento continuo en su tendencia, presentando tasas con amplia variación entre los países del mundo, las cuales oscilan entre 0,4 a 40% (1-3). Han contribuido al aumento de la tasa de cesárea primaria, la mayor laxitud en su indicación y una creciente seguridad del parto por cesárea (4). En los EEUU se realizan cada año más de un millón de cesáreas, representando más del 30% de los nacimientos (5); la tasa de cesárea aumentó de 5% en 1970 a 32,9% en 2009 (6), proyectándose para 2020 un 56,2% (4,7).

Lo mismo sucede en otros países del continente, como Argentina donde se ha registrado una frecuencia global de 30% y superior al 50% en centros privados (3). En Venezuela se reportó una tendencia al ascenso con un marcado incremento, desde 4,6/100 nacimientos entre 1970-1972 a 43,2/100 nacimientos en 2010 (8); siendo su principal indicación la desproporción fetopélvica (2).

Comparada con el parto vaginal, la cesárea está asociada a una mayor necesidad de la utilización de analgésicos debido al dolor posoperatorio (9); la cesárea generalmente induce dolor moderado a severo que dura generalmente unas 48 horas y es la principal preocupación de las pacientes (5,10-12). El dolor puede resultar en serias morbilidades si no es manejado, aunque existe una gran cantidad de variación en la tolerancia al dolor y por tanto de la necesidad de analgésicos (13).

Está establecido que el dolor posoperatorio puede ocasionar incomodidad en la paciente, prolonga la recuperación e incrementa los costos hospitalarios, y en los casos de cesárea debe agregársele la interferencia que pueda tener con la deambulación, la lactancia y el apego materno temprano con el neonato (14).

Comúnmente se han utilizado los opioides para el alivio del dolor posoperatorio después de esta intervención, por administración intratecal antes de la sección o parenteral después de la operación (11). Se ha reportado que el consumo promedio de morfina en las primeras 24 horas posteriores a la cesárea es de alrededor 35-54,5 mg (15), sin embargo, para obtener una analgesia de buena calidad y de larga duración durante el postoperatorio, deben utilizarse dosis altas de opioides, pero el riesgo de complicaciones como depresión respiratoria, retención urinaria, prurito, náuseas y vómitos puede

impedir la comodidad del paciente (16). Mientras otras técnicas de analgesia postoperatoria, como la morfina epidural o anestésicos locales también tienen límites, pues requieren una vigilancia clínica prolongada (11).

La infiltración incisional con anestésicos locales es usada en gran parte de los regímenes de analgesia multimodal; consiste en la inyección de una solución de anestésicos locales directamente en el tejido a anestesiar (dermis o tejido subcutáneo), por lo general lidocaína, procaína, mepivacaína o bupivacaína (17). La analgesia del tejido subcutáneo puede aumentar la eficacia de la analgesia postoperatoria (18); constituyendo una forma sencilla para aliviar el dolor (19). Tiene una duración de acción limitada, menor de 5 horas, contribuyendo a la disminución de la demanda de analgésicos sistémicos, sin aumento de la dehiscencia de la herida o infección (11).

En el caso de la cesárea segmentaria, el dolor posoperatorio suele ser de intensidad moderada a severa, con dos componentes: un componente somático, en relación con la cicatriz en la pared abdominal y un componente visceral, en relación con las contracciones uterinas (12,18). Ésta intervención se efectúa por lo general mediante la incisión de Pfannenstiel, la cual se realiza a nivel de los dermatomos L1-L2, cuya inervación sensorial se realiza por los nervios ilioinguinal y iliohipogástrico (20). La infiltración de la incisión con anestésicos locales es una técnica que se considera parte integral del protocolo analgésico en pacientes programados para una cesárea, pues es simple, fácil de realizar y tiene como objetivo dar un alivio óptimo del dolor con efectos secundarios mínimos, disminuyendo la demanda de analgesia de rescate y sin interferir en la relación madre-hijo; favoreciendo la lactancia materna, su bienestar psicológico, la movilidad, la actividad intestinal y así la ingesta de alimentos más temprana, con una rápida rehabilitación postoperatoria (11).

Diversos estudios clínicos han avalado la eficacia de la infiltración local de la Bupivacaína en un amplio espectro de operaciones, incluyendo la cesárea segmentaria (18,21), histerectomía abdominal (22,23), artroplastia (24), cirugía de columna lumbar (25), prostactectomía retropúbica (26), cirugía de varicocele (27), hernioplastia (28,29), cirugía de corrección paladar hendido en niños (30), amigdalectomía (31), cirugías ambulatorias (32), entre otras. Sin embargo, los resultados han

sido controversiales, desde ser beneficiosos a no presentar ninguna utilidad (18,33).

El propósito de este estudio es determinar la efectividad de la infiltración con Bupivacaína de la incisión de Pfannenstiel post cesárea.

MÉTODOS

Investigación de tipo comparativa con diseño cuasi experimental de casos y controles, realizada en embarazadas ingresadas a la unidad de partos del Hospital "Dr. Adolfo Pons" de Maracaibo, estado Zulia, Venezuela. Se seleccionó una muestra intencionada a simple ciego conformada por 60 embarazadas mediante la aplicación de un muestreo aleatorio sistematizado. Para ello, la primera paciente seleccionada se le otorgó el número "1" asignada al Grupo "A" (Casos) para recibir una infiltración de Bupivacaína en la incisión, mientras que la siguiente paciente se tomó como la número dos "2" y asignada al grupo "B" (Controles) para infiltración de solución salina. Así, todas las pacientes con números impares fueron los casos y las con números pares los controles.

Para la selección de los casos y controles, debieron cumplir con los siguientes criterios de inclusión: embarazadas mayores de 19 años y menores de 35 años, cesárea electiva bajo anestesia peridural, ASA I (pacientes sanos) o ASA II (pacientes con enfermedad sistémica leve). Se excluyeron las pacientes con cesáreas de emergencia, embarazo gemelar, con anestesia general o subaracnoidea, contraindicación o hipersensibilidad a los opiodes o a los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), trastornos hipertensivos del embarazo, enfermedades sistémicas, crónicas y/o degenerativas o psiquiátricas, IMC > 30 Kg/m², esterilización quirúrgica pos operación cesárea, y con historia de dolor crónico y/o uso crónico de analgésicos o con adicciones a drogas y/o psicotrópicos.

A cada paciente se le solicitó el consentimiento informado por escrito, previa explicación del procedimiento a seguir, para su inclusión en el protocolo de estudio; el cual fue previamente aprobado por el comité de bioética de la institución ámbito de la investigación; seguidamente, se procedió a realizar la consulta médica pre-anestésica y mediante el interrogatorio clínico se verificaron datos clínicos y epidemiológicos. Las cesáreas fueron programadas para el día siguiente, debiendo estar todas las pacientes en ayuno de 8 horas y recibieron previo al inicio de la cirugía infusión endovenosa de solución Ringer Lactato (500 mL) en 15 minutos; además en aquellos casos donde no se haya cumplido con el ayuno se les administró 50 mg de ranitidina en bolo endovenoso directo y 10 mg de metoclopramida en infusión, 15 minutos antes de la aplicación de la anestesia.

La técnica anestésica utilizada fue la peridural

con punción entre L3 y L4 o entre L4 y L5 en posición sentada con la columna en máxima flexión, previa infiltración local con lidocaína al 2%. Se usó aguja de Tuohy calibre 18. Se administró una mezcla anestésica de lidocaína al 2% de 400 mg (10 mL), fentanilo 100 mcg (2 mL) y clonidina 75 mcg (0,5 mL). El bloqueo sensorial más profundo fue verificado y confirmado en el nivel de T3 a T5; el bloqueo motor se midió con la escala de Bromage modificada (0, no bloqueo; 1, incapacidad de elevar la pierna extendida; 2, incapacidad de flexionar la rodilla; y 3, incapacidad de flexionar el tobillo y el pie).

La intervención quirúrgica comenzó con bloqueo sensorial en el dermatoma T6, todas las cesáreas se realizaron mediante incisión de Pfannenstiel, con apertura peritoneal. La infiltración de la incisión la realizó el cirujano, quien instiló directamente sobre los planos anatómicos de la incisión antes de cierre de la piel 30 mL de Bupivacaína al 0,25% (75mg) o 30 mL de solución salina en el grupo control; 10 mL para la aponeurosis y 10 ml por vía subcutánea en cada uno de los bordes superior e inferior de la incisión, usando tres jeringas de 10 mL con aguja subcutánea 23G. Esta infiltración en tres partes bien diferenciadas se eligió para estandarizar la práctica y reducir las diferencias relacionadas con el operador. Asimismo, recibieron una dosis endovenosa de Ketoprofeno (100 mg) y Metoclorpropamida (10 mg) o Ondansetrón (4 mg); además de 20 UI de Oxitócina titulada en 500 mL de solución salina al 0,9%.

Para la evaluación de la analgesia posoperatoria, se midió el dolor durante las primeras 24 horas por medio del uso de una escala visual análoga (EVA) con valores desde 0 (sin dolor) a 10 (peor dolor imaginable), señalando en una regla de 10 centímetros el punto que según la paciente represente el dolor que manifiesta (Figura 1). Se evaluó el dolor estático (en reposo) y dinámico (al toser, sentarse o movilizar la parte afectada) cada 2 horas durante las primeras 8 horas y luego cada 8 horas. En ambos grupos cualquier analgesia posoperatoria fue administrada en la sala de recuperación vigilando el dolor y cuando la paciente lo solicite o si la evaluación del dolor fue ≥ 4 , se administró una dosis endovenosa de 100 mg de Ketoprofeno cada 8 horas.

Para la valoración de la eficacia de la infiltración con Bupivacaína o solución salina en la incisión de Pfannenstiel, se midió la necesidad de analgesia de rescate, valorada como el requerimiento adicional de analgésicos mediante el consumo de los mismos expresados en miligramos y el tiempo libre de dolor, datos que se obtendrán mediante el interrogatorio de la paciente y verificación en la historia clínica y la tarjeta enfermería. Asimismo, se comprobaron la presencia o no de efectos indeseados como la presencia de hematomas, enrojecimiento, dolor, calor o secreciones en la herida quirúrgica.

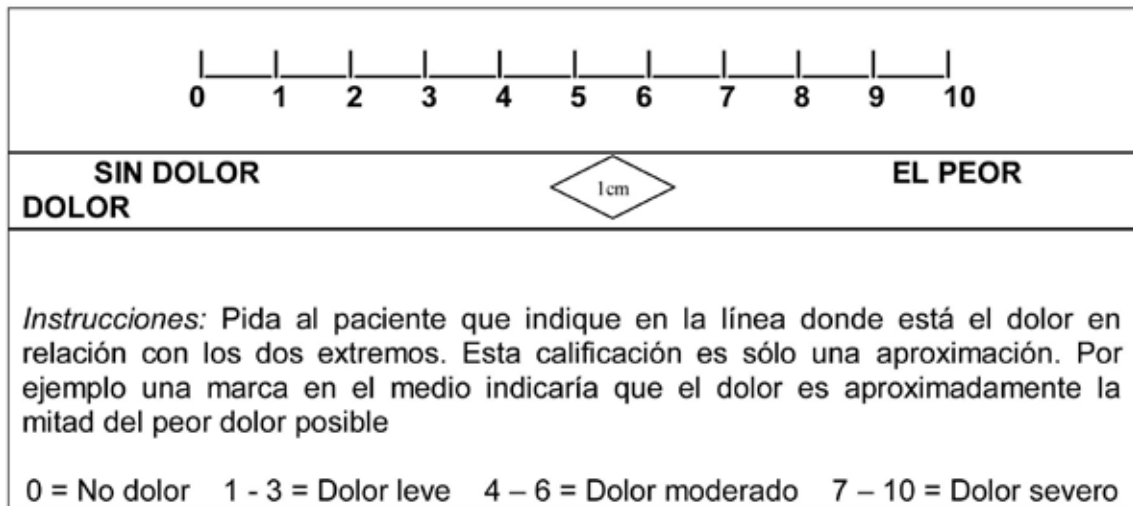


Figura 1. Escala visual análoga (EVA).

Los datos obtenidos se analizaron y fueron expresados mediante frecuencias absolutas o relativas (%), medidas de tendencia central (media) y de dispersión (\pm DE). Para efectuar las comparaciones entre los grupos se utilizó el test de Student para los datos cuantitativos y la prueba del Chi-cuadrado para los cualitativos; ambos estadísticos con un nivel de confianza del 95 % ($p < 0,05$).

RESULTADOS

En la Tabla I se pueden apreciar algunas características de la muestra evaluada; evidenciándose

que la edad fue en promedio de 24 años en ambos grupos. Asimismo, la edad gestacional por el diseño del estudio se encontró en el tercer trimestre de la gestación, alrededor de las 39 semanas para el grupo A y de las 40 semanas para el grupo B ($p < 0,001$); para ambos grupos los promedios de la menarquía se ubicaron a los 12 años y los de la paridad y número de parejas en 2. El análisis estadístico efectuado solo determinó diferencias altamente significativas en cuanto a la edad gestacional, el resto de las características estudiadas no mostró diferencias, lo cual comprueba la homogeneidad de los grupos.

Tabla I
CARACTERIZACIÓN DE LA MUESTRA: ANÁLISIS CUANTITATIVO

Análisis descriptivo	Grupo A* (Casos) Media \pm DE	Grupo B* (Controles) Media \pm DE	Valor p**
Edad	24,07 \pm 1,05	24,73 \pm 2,95	0,253
Edad gestacional	39,15 \pm 0,59	39,60 \pm 0,43	0,001
Menarquia	11,97 \pm 0,72	11,83 \pm 1,12	0,584
Sexarquia	17,83 \pm 1,37	17,23 \pm 1,72	0,616
Número de parejas	2,07 \pm 1,14	1,93 \pm 1,01	0,634
Paridad	1,95 \pm 0,86	2,23 \pm 1,15	0,290
Talla (cm)	166,33 \pm 5,89	168,50 \pm 8,19	0,276
Peso (Kg)	74,20 \pm 7,70	76,80 \pm 8,85	0,192

DE: Desviación estándar. *n=30 para cada grupo. ** Prueba T de Student. $p < 0,05$ valor significativo.

La Tabla II muestra el análisis cualitativo de las características de la muestra estudiada, donde se evidencia en ambos grupos una frecuencia elevada de mujeres en soltería o unión libre, bajos niveles

educativos, procedente del medio urbano, viviendas precarias o de interés social y un bajo ingreso mensual. En ambos grupos prevalecieron la clase ASA II y la cesárea anterior.

Tabla II
CARACTERIZACIÓN DE LA MUESTRA: ANÁLISIS CUALITATIVO

Categorías	Grupo A* (Casos)		Grupo B* (Controles)	
	Fr	%	Fr	%
Estado civil:				
Solteras	6	20,00	10	33,33
Concubinas	21	70,00	17	56,67
Casadas	3	10,00	3	10,00
Procedencia:				
Rural	2	6,67	3	10,00
Urbana	28	93,33	27	90,00
Grado de instrucción:				
Analfabetas	3	10,00	2	6,66
Primaria incompleta	3	10,00	2	6,66
Primaria completa	5	16,67	3	10,00
Secundaria incompleta	12	40,00	5	16,67
Secundaria completa	5	16,67	9	30,00
Técnica/universitaria	2	6,66	9	30,00
Tipo de vivienda:				
Rancho	13	43,33	8	26,67
Vivienda de interés social	7	23,33	14	46,66
Casa u Apartamento	10	33,33	8	26,67
Ingreso mensual:				
Menos del sueldo mínimo	16	53,33	11	36,67
Sueldo mínimo	4	13,33	10	33,33
Mas del sueldo mínimo	10	33,33	9	10,00
Control prenatal:				
Mal controlado	17	56,67	19	43,33
Bien controlado	13	43,33	11	36,67
Riesgo anestésico:				
ASA I	12	40,00	14	46,67
ASA II	18	60,00	16	53,33
Indicación de cesárea:				
Cesárea anterior	21	70,00	22	73,33
Desproporción feto-pélvica	7	23,33	5	16,67
Presentación viciosa	2	6,67	3	10,00

* n=30 para cada grupo

En la Tabla III se presenta la efectividad analgésica de la infiltración con Bupivacaína en la incisión de Pfannenstiel para la analgesia posoperatoria. En cuanto a la intensidad del dolor, tanto en reposo como en movimiento se encontraron diferencias significativas a favor del grupo que recibió la infiltración incisional con Bupivacaína durante las primeras seis horas del postoperatorio ($p < 0,001$); no así posterior a las 8 horas del postoperatorio donde en todas las mediciones realizadas no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos evaluados. En las pacientes que se infiltró Bupivacaína presentaron un mayor tiempo libre de dolor, que sobrepasaba las 4 horas, comparadas con la infiltración salina ($p = 0,000$); asimismo, en estas

pacientes los requerimientos analgésicos fueron menores ($p = 0,000$).

En cuanto a los efectos adversos (Tabla IV), se encontró una menor prevalencia en el grupo que recibió la infiltración de la bupivacaína que en las que recibieron el placebo (13,33% vs 20%; $p < 0,05$). Los efectos indeseables encontrados fueron menores, sin evidencias de alteraciones hemodinámicas ni de neurotoxicidad en ambos grupos. En el grupo A se reportaron dos pacientes con náuseas y vómitos postoperatorios, una con fiebre y una con seroma de la herida quirúrgica; mientras que en el grupo B se detectaron 3 pacientes con náuseas y vómitos posoperatorios, dos con seroma y una infección de la herida quirúrgica.

Tabla III
EFFECTIVIDAD ANALGÉSICA DE LA INFILTRACIÓN INCISIONAL DE BUPIVACAÍNA

Análisis descriptivo	Grupo A* (Casos) Media \pm DE	Grupo B* (Controles) Media \pm DE	Valor p**
Intensidad del dolor: (EVA estático/cm)			
2 HPO	1,8 \pm 0,5	2,9 \pm 0,9	0,000
4 HPO	3,4 \pm 1,3	4,5 \pm 1,1	0,000
6 HPO	3,8 \pm 0,3	4,4 \pm 0,8	0,000
8 HPO	3,7 \pm 1,0	3,9 \pm 1,3	0,506
16 HPO	3,4 \pm 0,5	3,5 \pm 0,7	0,526
24 HPO	3,2 \pm 0,9	3,3 \pm 0,8	0,650
Intensidad del dolor: (EVA dinámico/cm)			
2 HPO	2,5 \pm 0,8	3,2 \pm 0,7	0,000
4 HPO	4,3 \pm 0,6	5,4 \pm 0,9	0,000
6 HPO	4,2 \pm 1,1	5,1 \pm 0,6	0,000
8 HPO	4,0 \pm 0,9	4,2 \pm 0,8	0,366
16 HPO	3,9 \pm 0,9	4,1 \pm 0,7	0,340
24 HPO	3,6 \pm 0,5	3,7 \pm 0,7	0,526
Tiempo libre de dolor (minutos)	251 \pm 14	220 \pm 11	0,000
Requerimientos de analgésicos (mg)	199,37 \pm 0,15	298,04 \pm 1,96	0,000

DE: Desviación estándar. HPO: Horas de posoperatorio. *n = 30 para cada grupo. ** Prueba T de Student. $p < 0,05$ valor significativo.

Tabla IV
EFFECTOS ADVERSOS DE LA INFILTRACIÓN INCISIONAL DE BUPIVACAÍNA

Análisis descriptivo	Grupo A* (Casos)		Grupo B* (Controles)		Valor p**
	Fr	%	Fr	%	
Sin efectos adversos	26	86,67	24	80,00	0,041
Con efectos adversos	4	13,33	6	20,00	

*n= 30. **Prueba de Chi cuadrado. $p < 0,05$ significativo.

DISCUSIÓN

En esta serie, al igual que lo publicado en otras investigaciones nacionales, la cesárea anterior y la desproporción fetopélvica fueron las principales indicaciones para la realización de este procedimiento (2). Por tal motivo, es menester del profesional de la anestesiología garantizar un manejo adecuado del dolor postoperatorio en este número cada vez mayor de mujeres que experimentaran una intervención cesárea; la cual provoca dolor de moderado a severo en las primeras 48 horas que puede inducir a la administración de fármacos analgésicos como los opioides que ameritan vigilancia médica y pueden ocasionar efectos colaterales como depresión respiratoria, retención urinaria, prurito, así como náuseas y vómitos (11).

Al igual que en otros estudios, se encontró que los valores de la escala visual análoga fueron menores en los grupos donde se infiltró la herida quirúrgica con Bupivacaína (18). Contrario a los resultados presentados, en otra investigación donde se encontró que la infiltración continua a nivel subfascial con bupivacaína consigue disminuir el nivel de EVA tanto en reposo como en movimiento, especialmente a partir de las 16 horas siguientes a la cirugía (34); lo cual difiere con los resultados de esta serie donde la disminución de la intensidad del dolor fue menor en las primeras horas del postoperatorio.

De igual manera, similar a lo reportado en otras investigaciones, el requerimiento de analgésicos fue inferior en el grupo que recibió el anestésico local en comparación con el grupo que recibió un placebo. Al respecto, en el estudio efectuado por Demiraran y cols (18), se reportó un consumo de 483,3 mg de tramadol en 24 horas en el grupo donde se infiltró la bupivacaína en comparación a 557,5 mg en el grupo que recibió un placebo ($p=0,007$). Asimismo, Jabalameli y cols (35), encontraron que

el número de pacientes que necesitaron morfina fueron significativamente diferentes entre las puerperas que se les infiltró solución salina en la herida operatoria que en las que se administró bupivacaína (105 mg vs 87 mg; $p<0,05$); mientras que otro autores reportaron que la infiltración de bupivacaína disminuía el consumo de analgésicos vía oral o intravenosa, sin efectos adversos y con una elevada satisfacción de los pacientes (34,36).

También se ha reportado el uso de otros anestésicos locales, como Ropivacaína, en la infiltración de la herida operatoria en la cesárea segmentaria; encontrándose diferencias significativas en la evaluación del dolor con EVA al compararlo con solución salina en las primeras 4 horas, más no así en las otras mediciones realizadas durante el puerperio inmediato (37); hallazgo similar al encontrado en esta serie de casos donde se encontraron diferencias altamente significativas sólo durante las primeras horas del posoperatorio inmediato.

Concordante al estudio efectuado, Nguyen y cols (11), utilizaron Ropivacaína en la infiltración de la incisión de Pfannenstiel; hubo una reducción del 30% en el consumo total de analgésicos, especialmente los opiáceos en el primeras 24 horas, pero también aumenta significativamente el intervalo de tiempo hasta la primera solicitud de un analgésico ($4:20 \pm 2:26$ horas vs. $2:42 \pm 1:30$ horas), con valores de $p<0,0001$ para paracetamol, ketoprofeno y nalbufina. En tanto que otros estudios determinaron que la infiltración de Ropivacaína disminuía tanto el dolor posoperatorio como la necesidad de opiáceos después de la cesárea (38,39).

Si bien en el presente estudio la prevalencia de complicaciones en la herida quirúrgica fue muy baja y dada las características del estudio, no se evaluó la asociación entre el uso de este fármaco con las alteraciones en la cicatrización de las heridas. Coincidentemente en otro estudio (38), la infiltración de un anestésico local produjo un sólo

caso donde se complicó la herida quirúrgica con un hematoma, mientras que en esta serie se observó un caso de seroma. No obstante, otra investigación demostró que la administración continua de dosis usadas clínicamente de Bupivacaína en las heridas afectaba a la composición local de mediadores de la herida, siendo los cambios observados en la interleucina 10 compatibles con una alteración de los mecanismos antiinflamatorios, por tanto, esta modulación combinada con la liberación de los mediadores proinflamatorios como la sustancia P requiere estudios futuros sobre la cicatrización de las heridas (40).

La presente investigación tiene un valor agregado por ser el primer estudio formal en realizarse en la institución ámbito de estudio en considerar el manejo del dolor posoperatorio y sus ventajas para la atención materna en garantizar una analgesia posoperatoria óptima que le permita a la puerpera tanto una recuperación y un apego con su recién nacido más temprano, como también recibir el alta hospitalaria más rápido, circunstancia que debe ser considerada y tomada en cuenta, sobre todo en instituciones de salud de carácter público, donde se observa con preocupación una atención del parto deshumanizada y donde no se ofrece ni se le garantiza a la usuaria el recibir una analgesia obstétrica ni en su posoperatorio, que le permitan vivir el nacimiento de sus hijos como una experiencia más placentera.

El estudio tiene limitaciones para la generalización de estos resultados, puesto que se tomó una muestra intencionada y si bien incluyó una muestra heterogénea, el tamaño muestral fue relativamente pequeño como para transpolar estos hallazgos al resto del universo de estudio. Asimismo, existieron ciertas limitaciones para el seguimiento de las pacientes y evaluar complicaciones tardías, pues al no existir una consulta posparto en la institución muchos de los casos evaluados se perdieron y debieron ser excluidas de la investigación.

CONCLUSIÓN

La infiltración de la incisión de Pfannenstiel con Bupivacaína al compararse con un placebo resultó ser efectiva para la analgesia posoperatoria en cesárea segmentaria, siendo un procedimiento simple y seguro que proporciona una reducción eficaz del dolor dentro de las primeras horas del puerperio inmediato, con un menor consumo de analgésicos, un tiempo mayor libre de dolor, con pocos y leves efectos colaterales. Recomendamos su utilización en las pacientes que son atendidas en esta insti-

tución. Hacemos un llamado de alerta y reflexión a las autoridades del hospital como del Ministerio del Poder Popular para la Salud, para la creación de servicios de analgesia y terapia del dolor para el manejo del dolor agudo y crónico en todos los hospitales públicos venezolanos; de modo de que todas las usuarias que requieran atención materna puedan vivir una experiencia más agradable y humanizada del nacimiento, con una recuperación más rápida y un apego temprano a sus recién nacidos.

AGRADECIMIENTOS: Se agradece al personal médico del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital "Dr. Adolfo Pons" (IVSS) por su colaboración en la ejecución del protocolo de estudio.

REFERENCIAS

1. Faneite P, Rivera C, Faneite J, Amato R. Cesárea y mortalidad perinatal. Incidencia y tendencia 42 años (1969-2010). *Rev Obstet Ginecol Venez* 2012;72(3):145-51.
2. Uzcátegui O, Cabrera C. Aspectos bioéticos de la cesárea y consentimiento informado. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2010;70(1):47-52.
3. Ceriani JM, Mariani G, Pardo A, Aguirre A, Pérez C, Brener P, *et al.* Nacimiento por cesárea al término en embarazos de bajo riesgo: efectos sobre la morbilidad neonatal. *Arch Argent Pediatr* 2010;108(1):17-23.
4. Scott JR. Vaginal birth after cesarean delivery: a common-sense approach. *Obstet Gynecol* 2011;118(2 Pt 1):342-50.
5. Atkinson L, Drover DR, Clavijo CF, Carvalho B. Prior epidural lidocaine alters the pharmacokinetics and drug effects of extended-release epidural morphine (DepoDur) after cesarean delivery. *Anesth Analg* 2011;113(2):251-8.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Tasas de parto por cesárea de 1970 a 2009. National Vital Statistics System [Base de datos en línea]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nchs/nvss.htm>. Acceso: 16 de Abril de 2014.
7. Solheim KN, Esakoff TF, Little SE, Cheng YW, Sparks TN, Caughey AB. The effect of cesarean delivery rates on the future incidence of placenta previa, placenta accreta, and maternal mortality. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24(11):1341-6.
8. Faneite P, Rivera C, Faneite J, Amato R. Cesárea y mortalidad perinatal. Incidencia y tendencia 42 años (1969-2010). *Rev Obstet Ginecol Venez* 2012;72(3):145-51.
9. American College of Obstetricians and Gynecologists. Vaginal birth after previous cesarean delivery. *Practice Bulletin No. 115*. *Obstet Gynecol* 2010; 116:450-63.
10. Keïta-Meyer H. Postoperative analgesia after Caesarean section. Pain assessment and treatment. Editorial

- Elsevier: Amsterdam, The Netherlands. 2006. pp 677-88.
11. Nguyen NK, Landais A, Barbaryan A, M'Barek MA, Benbaghdad Y, McGee K, *et al.* Analgesic efficacy of Pfannenstiel incision infiltration with Ropivacaine 7.5 mg/mL for caesarean section. *Anesthesiol Res Pract* 2010;2010. pii: 542375.
 12. Pan PH, Coghill R, Houle TT, Seid MH, Lindel WM, Parker RL, *et al.* Multifactorial preoperative predictors for cesarean section pain and analgesic requirement. *Anesthesiology* 2006;104(3):417-25.
 13. Gutiérrez W, Gutiérrez SE. Diferencias de sexo en el dolor. Una aproximación a la clínica. *Rev Colomb Anestesiología* 2012;40(3):207-12.
 14. Agarwal K, Agarwal N, Agrawal VK, Agarwal A, Sharma M. Efficacy of single dose epidural morphine versus intermittent low-dose epidural morphine along with bupivacaine for postcaesarean section analgesia. *Anesth Essays Res* 2012;6(1):25-8.
 15. Marcus HE, Fabian A, Dagtekin O, Schier R, Krep H, Böttiger BW, *et al.* Pain, postdural puncture headache, nausea and pruritus after cesarean delivery: a survey of prophylaxis and treatment. *Minerva Anesthesiol* 2011;77(11):1043-9.
 16. Harnett MJP, O'Rourke N, Walsh M, Carabuena JM, Segal S. Transdermal scopolamine for prevention of intrathecal morphine-induced nausea and vomiting after cesarean delivery. *Anesth Analg* 2007;105(3):764-9.
 17. Bergese SD, Ramamoorthy S, Patou G, Bramlett K, Gorfine SR, Candiotti KA. Efficacy profile of liposome bupivacaine, a novel formulation of bupivacaine for postsurgical analgesia. *J Pain Res* 2012;5:107-16.
 18. Demiraran Y, Albayrak M, Yorulmaz IS, Ozdemir I. Tramadol and levobupivacaine wound infiltration at cesarean delivery for postoperative analgesia. *J Anesth* 2013;27(2):175-9.
 19. Lavand'homme PM, Roelants F, Waterloos H, De Kock MF. Postoperative analgesic effects of continuous wound infiltration with diclofenac after elective cesarean delivery. *Anesthesiology* 2007;6(6):1220-5.
 20. Sakalli M, Ceyhan A, Uysal HY, Yazici I, Başar H. The efficacy of ilioinguinal and iliohypogastric nerve block for postoperative pain after caesarean section. *Res Med Sci* 2010;15(1):6-13.
 21. Bamigboye AA, Justus HG. Local anaesthetic wound infiltration and abdominal nerves block during caesarean section for postoperative pain relief. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 8 (3): CD006954.
 22. Cusack SL, Reginald P, Hemslen L, Umerah E. The pharmacokinetics and safety of an intraoperative bupivacaine-collagen implant (XaraColl®) for postoperative analgesia in women following total abdominal hysterectomy. *J Pain Res* 2013;6(6):151-9.
 23. Perniol A, Gupta A, Crafoord K, Darvish B, Magnusson A, Axelsson K. Intraabdominal local anaesthetics for postoperative pain relief following abdominal hysterectomy: a randomized, double-blind, dose-finding study. *Eur Anaesthesiol* 2009;26(5):421-9.
 24. Rikalainen-Salmi R, Förster JG, Mäkelä K, Virolainen P, Leino KA, Pitkänen MT, *et al.* Local infiltration analgesia with levobupivacaine compared with intrathecal morphine in total hip arthroplasty patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56(6):695-705.
 25. Ozyilmaz K, Ayoglu H, Okyay RD, Yurtlu S, Koksall B, Hanci V, *et al.* Postoperative analgesic effects of wound infiltration with tramadol and levobupivacaine in lumbar disk surgeries. *J Neurosurg Anesthesiol* 2012;24(4):331-5.
 26. Bilgin TE, Bozlu M, Atici S, Cayan S, Tasdelen B. Wound infiltration with bupivacaine and intramuscular diclofenac reduces postoperative tramadol consumption in patients undergoing radical retropubic prostatectomy: a prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Urology* 2011;78(6):1281-5.
 27. Memis D, Hekimoglu S, Kaya G, Atakan HI, Kaplan M. Efficacy of levobupivacaine wound infiltration with and without intravenous lornoxicam for post-varicocele analgesia: a randomized, double-blind study. *Clin Drug Investig* 2008;28 (6):353-9.
 28. Kaki AM, Al Marakbi W. Post-herniorrhaphy infiltration of tramadol versus bupivacaine for postoperative pain relief: a randomized study. *Ann Saudi Med* 2008;28(3):165-8.
 29. Nesioonpour S, Akhondzadeh R, Pipelzadeh MR, Rezaee S, Nazaree E, Soleymani M. The effect of pre-emptive analgesia with bupivacaine on postoperative pain of inguinal hernia repair under spinal anesthesia: a randomized clinical trial. *Hernia* 2013;17(4):465-70.
 30. Jha AK, Bhardwaj N, Yaddanapudi S, Sharma RK, Mahajan JK. A randomized study of surgical site infiltration with bupivacaine or ketamine for pain relief in children following cleft palate repair. *Paediatr Anaesth* 2013;23(5):401-6.
 31. Ergil J, Akkaya T, Gozaydin O, Gunsoy B, Alicura S, Aladag E, *et al.* Vasoconstrictive and analgesic efficacy of locally infiltrated levobupivacaine in tonsillectomy patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012;76(10):1429-33.
 32. Gupta A. Wound infiltration with local anaesthetics in ambulatory surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23(6):708-13.
 33. Bamigboye AA, Justus HG. Caesarean section wound infiltration with local anaesthesia for postoperative pain relief - any benefit? *S Afr Med J* 2010;4(5):313-9.
 34. Lluna E. Infusión continua de anestésico local a nivel subfascial como analgesia postoperatoria en la cesárea. Evaluación clínica y de satisfacción. Doctorado en Medicina y Cirugía. Universitat Autònoma de Barcelona. 2010. [Tesis en línea]. Disponible en: <http://ddd.uab.es/record/90446?ln=es>. Acceso: 22 de Mayo de 2014.
 35. Jabalameh M, Safavi M, Honarmand A, Saryazdi H, Moradi D, Kashefi P. The comparison of intracisional injection tramadol, pethidine and bupivacaine on postcesarean section pain relief under spinal anesthesia. *Adv Biomed Res* 2012;1:53
 36. Momani O. Controlled trial of wound infiltration with bupivacaine for post operative pain relief after caesarean section. *Bahrain Med Bull* 2001;23(2):83-5.
 37. Ducarme G, Sillou S, Wernet A, Davitian C, Poujade O, Ceccaldi PF, *et al.* Single-shot ropivacaine wound

- infiltration during cesarean section for postoperative pain relief. *Gynecol Obstet Fertil* 2012;40(1):10-3.
38. Bensghir M, Elwali A, Miller C, Azendour H, Drissi M, Bakkali H, *et al.* Effects of skin infiltration with ropivacaine 0.75% on postoperative pain after caesarean section. *Gynecol Obstet Fertil* 2008;36(5):516-20.
39. Bamigboye AA, Justus HG. Ropivacaine abdominal wound infiltration and peritoneal spraying at cesarean delivery for preemptive analgesia. *J Gynaecol Obstet* 2008;102(2):160-4.
40. Carvalho B, Clark DJ, Yeomans DC, Angst MS. Continuous subcutaneous instillation of bupivacaine compared to saline reduces Interleukin 10 and increases Substance P in surgical wounds after cesarean delivery. *Anesth Analg* 2010;111(6):1452-9.
-

Trabajos Originales

Cromotubación histeroscópica: técnica alternativa para la evaluación de la permeabilidad tubárica y la cavidad uterina en un solo paso

Fernando Gómez C.¹, Claudia Camila Giraldo P.²

¹Unidad de Medicina Reproductiva, Servicio de Ginecología, Clínica de Marly, Bogotá. Colombia. ²Fellow en Medicina Reproductiva, Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá. Colombia.

RESUMEN

La evaluación de la permeabilidad tubárica es un paso esencial en el estudio de la infertilidad femenina. Existen varios métodos que permiten realizar esta evaluación. La histerosalpingografía (HSG) se ha considerado el método estándar, sin embargo es conocida su limitación en la evaluación de la obstrucción proximal con alta tasa de falsos positivos. Presentamos una técnica alternativa para la evaluación por medio de cromotubación histeroscópica, que tiene entre otras, la ventaja de permitir la evaluación del factor uterino y tubárico en un solo paso y además, supera la dificultad de los falsos positivos de la HSG, en cuanto a la obstrucción proximal.

PALABRAS CLAVE: *Histeroscopia, infertilidad, trompas uterinas, salpingografía, histerosalpingografía*

SUMMARY

The evaluation of tubal patency is an essential step in the study of female infertility. There are several methods to perform this evaluation. Hysterosalpingography (HSG) has been considered the standard method, however it is known to limitations in the assessment of proximal obstruction with high false positive rate. We present an alternative technique for evaluation by hysteroscopic chromo tubation, which has among others, the advantage of allowing the evaluation of uterine and tubal factor in one step and also overcomes the difficulty of false-positive HSG, as to the proximal obstruction.

KEY WORDS: *Hysteroscopy, infertility, fallopian tube, salpingography, hysterosalpingography*

INTRODUCCIÓN

Según datos publicados por el Instituto Nacional de Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE) en 2013, la infertilidad de origen tubárico, representa aproximadamente el 20% de todos los casos de infertilidad (1). Probablemente en algunos escenarios, representa un porcentaje aún mayor. Por esta razón, la valoración de la permeabilidad tubárica,

sigue siendo un punto importante en la evaluación inicial de la pareja infértil (2).

En muchos programas, la valoración tubárica hace parte del estudio inicial de cualquier mujer con subfertilidad (2,3). En otros, se realiza después de dos o tres intentos de inducción de ovulación sin lograr embarazo. En todo caso, siempre que nos enfrentamos a una historia de infertilidad, nos interrogamos a cerca de la permeabilidad y competencia

de las trompas uterinas, como órganos esenciales para el logro de un embarazo espontáneo (3,4).

La evaluación de la fertilidad, incluida la evaluación de la permeabilidad tubárica, pretende ubicar a las parejas en uno de tres tipos de tratamiento: médico, quirúrgico o técnicas de reproducción asistida.

Los métodos para la evaluación de la permeabilidad tubárica, muchas veces pueden ser complementarios y no mutuamente excluyentes (5,6). Muy a menudo, el diagnóstico exacto y el tratamiento efectivo, requiere el uso de más de una de las técnicas disponibles:

Histerosalpingografía (HSG): Ha sido el método estándar para evaluar las trompas uterinas y algunas publicaciones han mostrado, que puede ofrecer ciertos beneficios terapéuticos (7,8). Los valores predictivo positivo (VPP) y predictivo negativo (VPN) de la HSG son 38 y 94% respectivamente (5,6,8). Los hallazgos que sugieren una obstrucción proximal, pueden requerir más evaluación para descartar artefactos que produzcan contracciones miométricas o tubáricas transitorias, o relacionadas con la posición del catéter. Si la HSG indica permeabilidad, es muy improbable la obstrucción. Sin embargo, hasta en 60% de las mujeres en quienes la HSG inicial, muestra obstrucción proximal, una HSG repetida un mes después, muestra permeabilidad (7).

Sonohisterografía (SHG). Básicamente es una ecografía pélvica transvaginal utilizando un medio hídrico para la evaluación. Permite evaluar la cavidad uterina y la permeabilidad tubárica por evaluación ecográfica de la presencia de líquido en la cavidad pélvica, pero no permite distinguir entre permeabilidad uni o bilateral (9,10).

Canulación tubárica por histeroscopia. Utilizando fluoroscopio, confirma o excluye cualquier obstrucción tubárica sugerida por una HSG o laparoscopia y ofrece medios para una posible corrección quirúrgica por medio de recanalización utilizando catéteres especiales (11).

Laparoscopia con cromotubación. Permite identificar las trompas permeables e identificar precisamente, el sitio de la obstrucción y al mismo tiempo validar opciones de manejo quirúrgico. Sin embargo, generalmente requiere ingreso al hospital y siempre anestesia general (9,10,12,13).

El objetivo de esta comunicación es presentar 6 pacientes de una serie de casos con historia de infertilidad, en cuyo estudio se requirió la realización de histeroscopia, y exponer una técnica alternativa para la evaluación de la permeabilidad tubárica con cromotubación, durante la realización de la histeroscopia.

PACIENTES Y MÉTODO

Las seis pacientes descritas, corresponden a casos en estudio de infertilidad, que en su

proceso diagnóstico requirieron la realización de histeroscopia oficial y quienes además tenían HSG realizada en los dos años anteriores. Durante la realización de la histeroscopia, se realiza prueba de cromotubación y se aplican criterios para definir permeabilidad u obstrucción. Se realizó la comparación de los hallazgos, con lo reportado en la HSG.

El procedimiento se realiza en el escenario oficial, con histeroscopio de Bettocchi y usando como medio de distensión, solución salina 0,9%. La histeroscopia, realizada con la técnica convencional de consultorio, "sin tocar", es decir, sin pinzamiento del cérvix y con mínimo contacto del instrumental con los tejidos. Se realiza navegación en vagina, oclusión manual del orificio vulvar, identificación del orificio cervical externo y acceso al canal endocervical, momento en el cual se puede omitir la oclusión de la vulva, ingreso a cavidad uterina y valoración de la misma en la forma convencional: fondo, caras anterior, posterior, laterales y ostium bilateralmente. Luego se introduce a través del canal del histeroscopio, una cánula de 0,3 mm, hidrofílica y flexible, la cual se dirige hacia el ostium y se ingresa en la trompa 1 a 2 cm. Se realiza inyección de 10 cc de azul de metileno y se observa si ocurre retorno del colorante hacia la cavidad uterina. Simultáneamente, con ecografía transabdominal, se evalúa la salida de líquido perianexial en el lado que se está evaluando. Posteriormente, se realiza igual procedimiento en la trompa contralateral.

Comparamos los resultados obtenidos, con los resultados de HSG previas, de las pacientes y en forma adicional, se midió la experiencia de dolor durante el procedimiento por medio de escala visual análoga (EVA) entre 0 y 10. A continuación se presenta la serie de 6 pacientes infértiles en estudio (Tabla I):

Caso 1. Paciente de 32 años, infertilidad secundaria de 2 años de evolución. Sospecha de mioma tipo 2 o 3, por lo cual se le indica histeroscopia. Tiene HSG del año anterior que informó obstrucción tubárica proximal derecha. Mediante la cromotubación histeroscópica se accedió al segmento proximal de ambas trompas. No hubo reflujo de colorante a la cavidad uterina y se observó líquido perianexial bilateral por ecografía. Se consideró permeabilidad tubárica bilateral. EVA 3/10.

Caso 2. Paciente de 35 años, infertilidad primaria. Antecedente de endometriosis y cirugía pélvica para resección de endometrioma derecho. HSG previa informó obstrucción tubárica distal bilateral. Se realizó histeroscopia por sospecha de pólipo endometrial en ecografía transvaginal. La cromotubación mostró reflujo de colorante hacia el útero a través de ambos ostium. No se observó salida de líquido a la cavidad pélvica. Se consideró obstrucción tubárica bilateral. EVA 5/10.

Tabla I
CASOS DE CROMOTUBACIÓN HISTEROSCÓPICA, COMPARACIÓN
CON HISTEROSALPINGOGRAFÍA PREVIA (HSG)

Caso	Edad	CROMOTUBACION HISTEROSCÓPICA				HSG
		Reflujo color	Hidroperitoneo	EVA 0-10	Interpretación	
1	32	Ninguno	Bilateral	3/10	Permeabilidad bilateral	Obstrucción proximal derecha
2	35	Bilateral	No	5/10	Obstrucción bilateral	Obstrucción distal bilateral
3	29	Ninguno	Bilateral	4/10	Permeabilidad bilateral	Permeabilidad bilateral
4	33	Trompa derecha	Anexo izquierdo	3/10	Obstrucción derecha	Obstrucción distal derecha
5	30	Ninguno	Bilateral	2/10	Permeabilidad bilateral	Obstrucción proximal bilateral
6	33	Trompa izquierda	Anexo derecho	3/10	Obstrucción izquierda	Obstrucción proximal derecha y distal izquierda

Caso 3. Paciente de 29 años, infertilidad secundaria. Pérdida recurrente de la gestación. HSG previa informó permeabilidad tubárica bilateral. Se realiza histeroscopia diagnóstica. La cromotubación mostró hallazgos compatibles con permeabilidad tubaria bilateral. EVA 4/10.

Caso 4. Paciente de 33 años, infertilidad primaria. Hemorragia uterina anormal tipo hipermenorrea. HSG previa informó obstrucción tubárica distal derecha, trompa izquierda permeable. La cromotubación histeroscópica, muestra reflujo de colorante hacia el útero a través del ostium derecho, no hay líquido en topografía anexial derecha. Trompa izquierda sugiere permeabilidad. EVA 3/10.

Caso 5. Paciente de 30 años, con infertilidad primaria. HSG previa sugiere obstrucción tubárica bilateral proximal. Se realiza histeroscopia que muestra cavidad uterina normal, moco sobre ostium izquierdo. Se realiza cromotubación, no hay reflujo de colorante hacia la cavidad y se observa paso de líquido hacia la topografía anexial bilateralmente. EVA 2/10.

Caso 6. Paciente de 33 años. Infertilidad primaria. Historia de endometriosis, liberación de adherencias por laparoscopia. HSG del año previo informó obstrucción tubárica bilateral, hidrosalpinx izquierdo y obstrucción proximal derecha. La histeroscopia mostró pólipo móvil sobre ostium derecho, la cromotubación revela reflujo de colorante a través del ostium izquierdo. No hay reflujo por ostium derecho, hidroperitoneo en la topografía anexial izquierda.

DISCUSIÓN

La evaluación de la permeabilidad tubárica, es un paso esencial en la evaluación inicial de la infertilidad femenina. Existen varios métodos válidos para la valoración tubárica, sin embargo es fundamental hacer una selección adecuada del método más indicado en cada caso, según las intervenciones y estudios que requiera cada paciente. Cuando el escenario, corresponde a un caso en el que se requiera histeroscopia, o en los grupos en los que la histeroscopia se realiza en forma sistemática para la evaluación y estudio de la infertilidad femenina, la cromotubación realizada en el mismo acto, ofrece una alternativa adecuada y bien tolerada para tal valoración.

CONCLUSIÓN

La cromotubación histeroscópica, se propone como un método alternativo para la valoración del factor tubárico en el estudio de la infertilidad. En un mismo procedimiento se valora la cavidad uterina y la permeabilidad tubárica. Es un procedimiento bien tolerado en el escenario oficial o de consultorio, y permite franquear los falsos positivos de la HSG en cuanto a la obstrucción proximal tubárica. Esta se constituye en una forma práctica y fiable para evaluar el factor uterino y tubárico en un mismo momento, dentro del algoritmo de estudio de la infertilidad femenina.

REFERENCIAS

1. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Assessment and treatment for people with fertility problems, 2013. Nice clinical guideline 156. Disponible en: www.nice.org.uk.
2. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Optimal evaluation of the infertile female. *Fertil Steril* 2012;86:S264-7.
3. Homburg R, Insler V (2002) Ovulation induction in perspective. *Hum Reprod Update* 2002;8:449-62.
4. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008;89:505-22.
5. Honore GM, Holden AE, Schenken RS. Pathophysiology and management of proximal tubal blockage. *Fertil Steril* 1999;5:785-95.
6. Evers JL, Land JA, Mol BW. Evidence-based medicine for diagnostic questions. *Semin Reprod Med* 2003;21:9-15.
7. Dessole S, Meloni GB, Capobianco G, Manzoni MA, Ambrosini G, Canalis GC. A second hysterosalpingography reduces the use of selective technique for treatment of a proximal tubal obstruction. *Fertil Steril* 2000;73:1037-9.
8. Johnson N, Vanderkerchove P, Lilford R, Harada T, Hughes E, Luttjeboer F, *et al.* Tubal flushing for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD003718.
9. Tulandi T, Marzal A. Redefining reproductive surgery. *J Minim Invasive Gynecol* 2012;19:296-306.
10. Hamed HO, Shahin AY, Elsamman AM. Hysterosalpingo-contrast sonography versus radiographic hysterosalpingography in the evaluation of tubal patency. *Int J GynecolObstet* 2009;105:215-7.
11. Papaioannou S, Afnan M, Coomarasamy A, Ola B, Hammadih N, Temperton DH, *et al.* Long term safety of fluoroscopically guide selective salpingography and tubal catheterization. *Hum Reprod* 2002;17:370-2.
12. Farhi J, Ben-Haroush A, Lande Y, Fisch B. Role of treatment with ovarian stimulation and intrauterine insemination in women with unilateral tubal occlusion diagnosed by hysterosalpingography. *Fertil Steril* 2007;88:396-400.
13. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Salpingectomy for hydrosalpinx prior to in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2008;90:S66-8.

Trabajos Originales

Relación entre el intervalo de nacimiento entre gemelos y el pH de cordón umbilical: ¿existe asociación entre la acidosis del primer gemelo y el segundo?

Víctor Lago Leal ¹, Vanesa Ocaña Martínez ¹, Luis Martínez Cortés ¹, Miguel Ángel Huertas Fernández.¹

¹ Servicio de Obstetricia, Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario de Getafe, España.

RESUMEN

Objetivos: Determinar si el intervalo de nacimiento vía vaginal entre gemelos, se relaciona con un descenso de pH arterial/venoso de cordón umbilical del segundo gemelo respecto al primero, y establecer si el pH acidótico del primer gemelo predice la acidosis del segundo. **Método:** Estudio de cohortes retrospectivo en 77 pares de gemelos realizado en el Hospital de Getafe, España, en el periodo 2008-2013. Se relacionó el tiempo transcurrido entre el nacimiento de los gemelos con el resultado del pH de cordón y el exceso de bases. Estudiamos la correlación entre el tiempo transcurrido entre ambos nacimientos y la diferencia entre los valores de pH del primer y segundo gemelo, y la correlación con la diferencia de exceso de base. **Resultados:** Hubo correlación lineal significativa entre el tiempo transcurrido entre el nacimiento de los gemelos y la diferencia de pH venoso del segundo gemelo respecto del primero ($R=0,560$; $p=0,0001$), así como con el pH arterial ($R=0,502$; $p=0,0001$). El pH $<7,20$ del primer gemelo se asoció con acidosis en el cordón del 2º gemelo ($<7,20$, $p=0,000$; $<7,15$, $p=0,0001$; $<7,10$, $p=0,0001$; $<7,05$, $p=0,001$; $<7,00$, $p=0,0001$). **Conclusiones:** El pH del segundo gemelo siempre fue igual o menor que el del primer gemelo, hubo una correlación lineal entre el intervalo de nacimiento entre gemelos y el descenso del pH venoso y arterial del segundo gemelo respecto al primero. El pH acidótico del primer gemelo predice la acidosis del segundo.

PALABRAS CLAVE: *Intervalo de tiempo en parto gemelar, acidosis fetal, pH de cordón umbilical, estado ácido-base fetal*

SUMMARY

Objectives: Determinate if the twin-to-twin vaginal delivery time interval, is related with a decline of the arterio-venous cord blood pH of the second twin regarding to the first twin, and to evaluate if the acidotic pH of first twin can predict the acidosis status of the second one. **Method:** A retrospective descriptive cohort study was performed at the Hospital of Getafe, Spain, in the period 2008-2013, with 77 pairs of twins that were registered and met the inclusion criteria. The twin-to-twin delivery time interval and the cord blood status results were registered. A statistical analysis was performed to study the relation of the twin-to-twin delivery time interval with the pH value differences between first and second twins, and with the base excess. **Results:** A positive linear correlation between the twin-to-twin delivery time interval and the difference of venous pH of the second twin respect to the first one was found ($R=0.560$; $p=0.0001$), and also with the difference on arterial pH ($R=0.502$; $p=0.0001$). A pH value <7.20 of the first twin was associated with blood cord acidosis of the second twin (<7.20 , $p=0.000$; <7.15 , $p=0.0001$; <7.10 , $p=0.0001$; <7.05 , $p=0.001$; <7.00 , $p=0.0001$). **Conclusions:** The second twin pH was equal to or less than the first twin pH in all cases. There is a linear relation between twin-to-twin delivery time interval and the decrease of the pH value of the second twin regarding to the first one. The acidosis of first twin could predict the acidosis status of the second twin.

KEY WORDS: *Twin-to-twin delivery time interval, fetal acidosis, umbilical cord pH, fetal acid-base status*

INTRODUCCIÓN

Alrededor del 10% de las complicaciones perinatales suceden en partos gemelares, pese a que la prevalencia de este tipo de gestación oscila entre el 1-2,5% (1,2). La mortalidad es de 3 a 6 veces mayor respecto a gestaciones únicas, en particular el segundo gemelo tiene mayor riesgo de un resultado perinatal adverso (3-6).

Existen diversas teorías para justificar la susceptibilidad a la hipoxia del segundo nacido. Tras el nacimiento del primer gemelo una reducción brusca del volumen uterino puede causar una contracción miometrial que disminuya la superficie de vascularización placentaria o un desprendimiento parcial de placenta por disminución de la superficie de contacto útero-placentaria (7,8). Eliminando el factor de prematuridad el 75% de las muertes fetales a término en segundos gemelos son debidas a hipoxia intraparto tras el nacimiento del primer gemelo. Siendo el riesgo absoluto para muerte perinatal del segundo gemelo de 1/270 (1/350 para muerte por hipoxia intraparto, y de 1/500 por hipoxia intraparto debido a distocia), existiendo un riesgo mayor de muerte por asfixia en segundos gemelos nacidos por vía vaginal respecto a cesárea (4,9).

El intervalo de nacimiento entre gemelos ha sido sugerido como factor de riesgo importante asociado con la incidencia de complicaciones perinatales del segundo nacido (10). En nuestra práctica clínica diaria observamos que el pH del cordón del segundo gemelo siempre es igual o menor que el del primero, sobre este hecho postulamos que si el primer gemelo padece un estado acidótico, el estado ácido-base del segundo será igual o más acidótico.

El objetivo de este estudio es determinar si la acidosis del primer gemelo se relaciona con la del segundo y su capacidad de predicción, así como establecer si el intervalo de tiempo entre nacimientos afecta el equilibrio ácido-base entre ambos gemelos.

PACIENTES Y MÉTODO

Seleccionamos todos los partos gemelares en un periodo de 6 años, recogiendo los datos de la base informatizada del Hospital Universitario de Getafe, España, el cual asistió a una media de 2164 nacimientos al año en el periodo de estudio (2008-2013), con los siguientes criterios de exclusión: 1. Nacimiento del primer gemelo mediante cesárea. 2. Contraindicación de parto vaginal. 3. Muerte anteparto de alguno de los gemelos. 4. Crecimiento intrauterino retardado, transfusión fetofetal o malformación fetal mayor de cualquiera de los dos gemelos.

Se recabaron datos epidemiológicos como edad materna, paridad, peso de los recién nacidos (RN), complicaciones materno-fetales, edad gestacional, y las relativas al parto como corionicidad, maniobras obstétricas, analgesia, presentación, registro cardiotocográfico, duración de expulsivo y tipo de parto.

La toma de sangre arterial y venosa fetal, se realizó mediante doble pinzamiento precoz del cordón, inmediatamente antes de iniciada la actividad respiratoria. Para medir la determinación de pH de cordón se utilizó un equipo EM Premier 4000 (IL, Instrumentation Laboratory).

Se tomó el tiempo transcurrido entre el nacimiento de los gemelos, y se recogió el resultado de pH de cordón y exceso de bases. Estudiamos la correlación entre el tiempo transcurrido entre ambos nacimientos (intervalo entre gemelos) y la diferencia de pH (medida como diferencia entre los valores del primer y segundo gemelo). También estudiamos la correlación con la diferencia de excesos de base (medida también como diferencia entre los valores de ambos gemelos).

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS Version 19.0 (IBM Corp., Armonk NY). Se utilizaron las pruebas de T de Student y U de Mann-Whitney para analizar las características de ambos grupos. Se calculó la relación entre la diferencia del pH del segundo gemelo respecto al primero y el intervalo de nacimiento entre ambos, mediante análisis de correlación de Pearson y el test exacto de Fisher para relacionar los pH de los primeros y segundos gemelos. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica de la institución.

RESULTADOS

Fueron seleccionados 77 casos. La media de la edad materna fue $32,6 \pm 4,1$ años, la edad gestacional media fue de $35,89 \pm 2,07$ semanas. El 77,92% fueron gestaciones bicoriales-biamnióticas, y el 22,08% a gestaciones monocoriales-biamnióticas.

El 84,4% de las pacientes se les administró analgesia epidural. Se realizó episiotomía a las pacientes siguiendo criterios restrictivos en el 55,4% de la muestra. La presentación del segundo gemelo fue cefálica en 59 casos (76,5%), podálica en 13 casos (16,9%) y 5 casos en transversa/oblicua (6,5%).

En la Tabla I se presentan las características del parto de la población de estudio. No hubo diferencias entre el peso al nacimiento de los gemelos. Teniendo en cuenta el inicio de la fase de expulsivo desde la dilatación completa del primer gemelo, la duración media de la fase de expulsivo de los primeros gemelos fue de $63,31 \pm 59,1$ min y para los segundos gemelos de $78,19 \pm 62,93$ min.

Tabla I
CARACTERÍSTICAS DEL PARTO EN 77 PARES DE GEMELOS

Variables	Características del parto		
Peso al nacimiento:	Primer gemelo (n: 77) 2340,46 ± 414,64 g	Segundo gemelo (n: 77) 2300,78 ± 439,25 g	Valor p (*) p=0,0567
Registro cardiotocográfico:	Primer gemelo (n: 75)	Segundo gemelo (n: 76)	
1h antes del expulsivo	Tranquilizador: 68 (90,6%) No tranquilizador: 7 (9,4%) Patológico: 0 (0%)	Tranquilizador: 64 (84,2%) No tranquilizador: 12 (15,8%) Patológico: 0 (0%)	
Expulsivo	Tranquilizador: 68 (90,6%) No tranquilizador: 7 (9,4%) Patológico: 0 (0%)	Tranquilizador: 44 (57,9%) No tranquilizador: 27 (35,5%) Patológico: 5 (6,6%)	
Duración del expulsivo:	Primer gemelo (n: 77) 63,31 ± 59,1 min	Segundo gemelo (n: 77) 78,19 ± 62,93 min	(**) p=0,027
Tipo de parto:	Primer gemelo (n: 77)	Segundo gemelo (n: 77)	
Eutócico	57 (74%)	53 (68,8%)	
Instrumental	20 (26%)	7 (9,1%)	
Podálica		10 (13%)	
Cesárea		7 (9,1%)	

(*) T de Student. (**) U de Mann-Whitney

Hubo diferencias estadísticamente significativas en la media del pH arterial y del pH venoso de los primeros y segundos gemelos, siendo menor la de este último en ambos casos (p=0,0001). No hubo diferencias entre las medias de exceso de bases (EB) (Tabla II). En nuestra serie encontramos que en todos los casos, el pH tanto arterial como venoso siempre fueron igual o más bajos en el segundo gemelo.

La media de intervalo de nacimiento entre gemelos fue de 16,08 ± 12,45 min (rango: 2-75 minu-

tos). Respecto a la diferencia entre los pH de ambos gemelos, el pH venoso (n: 75/77) del segundo gemelo fue de media 0,089 ± 0,08416 más bajo que el del primero, así como el pH arterial (n: 52/77) que fue de media 0,0879 ± 0,09042 más bajo. En relación a la diferencia entre el exceso de base (EB) de ambos gemelos, el EB venoso (n: 64/77) y arterial (n: 44/77) del segundo gemelo fue de media 0,6750 ± 3,036 mEq/L y 1,4455 ± 3,38 mEq/L más bajo que el del primero, respectivamente.

Tabla II
VALORES ANALÍTICOS DEL CORDÓN UMBILICAL DEL PRIMERO Y SEGUNDO GEMELAR

ARTERIAL	Primer gemelo (± 2DS)	Segundo gemelo (± 2DS)	Valor p
pH	7,2743 ± 0,134	7,1837 ± 0,23	(*) p=0,0001
EB (mEq/L)	-5,2622 ± 6,12	-8,2473 ± 25,99	(**) p=0,073
VENOSO	Primer gemelo (± 2DS)	Segundo gemelo (± 2DS)	Valor p
pH	7,3236 ± 0,12	7,2345 ± 0,23	(*) p=0,0001
EB (mEq/L)	-6,1875 ± 5,53	-8,2028 ± 23,31	(**) p=0,279

(*) U de Mann-Whitney. (**) T de Student.

La correlación entre el tiempo transcurrido entre el intervalo de los nacimientos con la diferencia de pH venoso entre los gemelos fue directa y significativa ($R=0,560$; $p<0,0001$) (Figura 1A), similar observación se aprecia en el intervalo entre los nacimientos con la diferencia de pH arterial ($R=0,502$; $p=0,0001$) (Figura 1C). La diferencia de exceso de bases venoso se correlaciona directa y significativamente con el intervalo entre los nacimientos ($R=0,341$; $p=0,023$) (Figura 1B). No hubo correlación entre el intervalo de los nacimientos con la diferencia de exceso de base arterial entre ambos nacimientos ($R=0,234$; $p<0,063$) (Figura 1D).

Estudiamos la relación entre la acidosis del cordón de sangre arterial y venosa del primer gemelo (pH $<7,20$) y la acidosis de cordón del segundo gemelo a distintos puntos de corte (pH: 7,20; 7,15; 7,10; 7,05; 7,00). Encontramos una relación estadísticamente significativa entre la acidosis de cordón del primer gemelo (pH $<7,20$) y la acidosis del cordón umbilical del segundo nacido para todos los puntos

de corte estudiados (prueba exacta de Fisher: 7,20; $p=0,0001$; $<7,15$; $p=0,0001$; $<7,10$; $p=0,0001$; $<7,05$; $p=0,001$; $<7,00$; $p=0,0001$).

DISCUSIÓN

Nuestros resultados evidencian que la condición ácido-base del segundo gemelo experimenta un deterioro directamente proporcional al tiempo transcurrido desde el nacimiento del primer gemelo. Encontramos la existencia de una correlación lineal significativa entre el tiempo transcurrido entre el nacimiento de los gemelos y la diferencia de pH venoso y arterial del segundo gemelo respecto del primero, siendo ambas correlaciones de fuerza moderada ($R=0,560$ y $0,502$ respectivamente). Así mismo encontramos una correlación lineal significativa débil ($R=0,341$) entre el tiempo transcurrido entre el nacimiento de los gemelos y el deterioro de exceso de bases venoso del segundo gemelo respecto del primero.

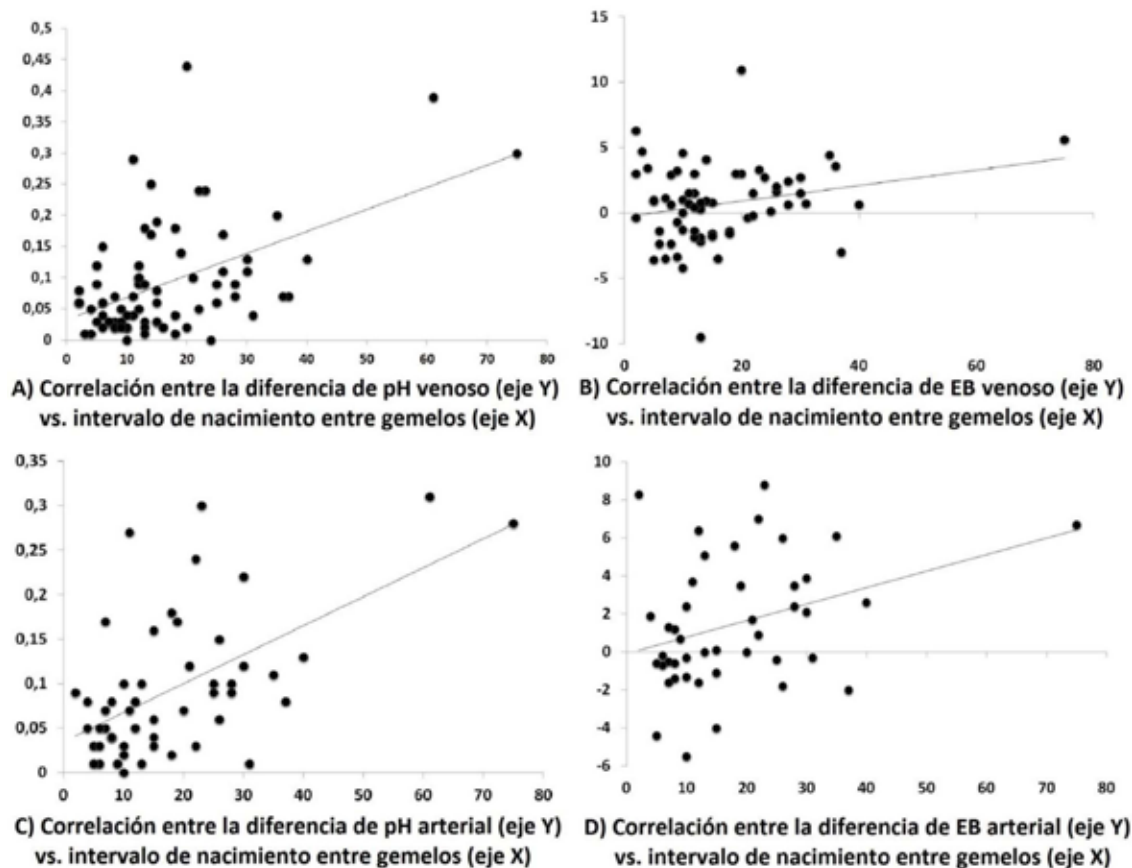


Figura 1. Correlación lineal del intervalo de nacimiento entre gemelos con las diferencias de los datos analíticos de la sangre de cordón umbilical entre gemelos.

En la cohorte de estudio el pH < 7,20 del primer gemelo se asoció con acidosis en sangre de cordón del cordón 2º gemelo, estos datos fueron obtenidos mediante el test exacto de Fisher, por tanto sus conclusiones deben ser interpretadas con cautela. Siendo necesarios estudios con una casuística mayor en la serie que permita un análisis estadístico más potente.

Respecto a estudios previamente publicados con un objeto similar de estudio, algunos autores concluyen que el pH del segundo gemelo es más bajo que el del primero (1,3,7,11-16) y parece deteriorarse con más rapidez (17), también describen una correlación negativa entre el intervalo de nacimiento entre gemelos y las diferencias en el pH de ambos gemelos o el valor del pH de cordón del segundo (11,17-20). Sin embargo, no tienen en consideración el estado ácido-base del primer gemelo, ni el deterioro del pH de cordón umbilical del segundo gemelo respecto al primero. Según nuestra hipótesis, el equilibrio ácido base del segundo gemelo está relacionado con el del primero y se deteriora conforme aumenta el tiempo de nacimiento entre ambos; así transcurrido el mismo tiempo entre el nacimiento de dos pares de gemelos, no es lo mismo que partamos de un equilibrio ácido base normal del primer gemelo, a que partamos de un equilibrio ácido base alterado, pues en este último caso el segundo gemelo tendrá un pH más patológico, con las consecuencias que esa situación pudiere conllevar para el segundo nacido.

CONCLUSIÓN

Nuestros resultados señalan que existe una correlación directa y significativa entre el tiempo transcurrido entre el nacimiento de los gemelos y la disminución del pH de cordón del segundo gemelo. El estado ácido-base del segundo gemelo siempre es más acidótico que el del primero. El análisis del pH de cordón inmediatamente tras el nacimiento del primer gemelo podría ser útil en el manejo del parto del segundo gemelar.

REFERENCIAS

- De Veciana M, Major C, Morgan MA. Labor and delivery management of the multiple gestation. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995;22:235-46.
- Bogges KA, Chisholm CA. Delivery of the non vertex second twin: a review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 1997;52:728-35.
- Ferguson WF. Perinatal mortality in multiple gestations: a review of perinatal deaths from 1609 multiple gestations. *Obstet Gynecol* 1964;23:861-70.
- Smith GC, Fleming KM, White IR. Birth order of twins and risk of perinatal death related to delivery in England, Northern Ireland, and Wales, 1994-2003: retrospective cohort study. *BMJ* 2007;334(7593):576.
- Ware HH 3rd. The second twin. *Am J Obstet Gynecol* 1971;110:865-73.
- Wen SW, Fung Kee Fung K, Oppenheimer L, *et al.* Neonatal morbidity in second twin according to gestational age at birth and mode of delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:773-7.
- Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hankins GD, Clark SL (eds): *Williams Obstetrics*. 20th ed. Norwalk (CT), Appleton & Lange, 1997;745-82
- Maymon R, Herman A, Halperin R, Bukovsky I, Weinraub Z, Ariely S. Changes in uterine artery Doppler flow velocity waveforms during the third stage of labor. *Gynecol Obstet Invest* 1995;40:24-7.
- Smith GC, Pell JP, Dobbie R. Birth order, gestational age, and risk of delivery related perinatal death in twins: retrospective cohort study. *BMJ* 2002;325(7371):1004.
- Stein W, Misselwitz B, Schmidt S. Twin-to-twin delivery time interval: influencing factors and effect on short-term outcome of the second twin. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:346-53.
- Crespo Esteras R, Martínez Suñer S, LaprestaMoros M, Cruz Guerreiro E, Garrido Fernandez P, Campillos Maza JM. Repercusión en los resultados neonatales del intervalo de tiempo de nacimiento entre gemelos. *Prog Obstet Ginecol* 2011;54:446-451
- Brown HL, Miller JM Jr, Neumann DE, Sarpong DF, Gabert HA. Umbilical cord blood gas assessment of twins. *Obstet Gynecol* 1990;75:826-9.
- Young BK, Suidan J, Antoine C, Silverman F, Lustig I, Wasserman J. Differences in twins: the importance of birth order. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:915-23.
- Nakano R, Takemura H. Birth order in delivery of twins. *Gynecol Obstet Invest* 1988;25:217-22.
- Brown HL, Miller JM, Neumann DE, Sarpong DF, Gabert HA. Umbilical cord blood gas assessment of twins. *Obstet Gynecol* 1990;75:826-9.
- Young BK, Duidan J, Antonine C, Silverman F, Lustig I, Wasserman J. Differences in twins: the importance of birth order. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:915-21.
- Leung TY, Lok IH, Tam WH, Leung TN, Lau TK. Deterioration in cord blood gas status during the second stage of labour is more rapid in the second twin than in the first twin. *BJOG* 2004;111:546-9.
- Suh YH, Park KH, Hong JS, Yoon BH, Shim SS, Park JS, *et al.* Relationship between twin-to-twin delivery interval and umbilical artery acid-base status in the second twin. *J Korean Med Sci* 2007;22:248-53.
- Leung TY, Tam WH, Leung TN, Lok IH, Lau TK. Effect of twin-to-twin delivery interval on umbilical cord blood gas in the second twins. *BJOG* 2002;109:63-7.
- McGrail CD, Bryant DR. Intertwin time interval: How it affects the immediate neonatal outcome of the second twin. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1420-2.

Trabajos Originales

Láser erbium vaginal como tratamiento del síndrome genitourinario de la menopausia: resultados preliminares

Marco Levancini A.^{1,2,3}, Marco Gambacciani.¹

¹Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Santa Chiara, Pisa. Italia. ²Departamento de Obstetricia y Ginecología, Clínica Alemana. Santiago. Chile. ³Unidad de Gestión Clínica de la Mujer y el Recién Nacido, Hospital Padre Hurtado. Facultad de Medicina Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo, Santiago. Chile.

RESUMEN

Antecedentes: El síndrome genitourinario de la menopausia (SGM) afecta hasta el 50% de las mujeres posmenopáusicas. Sus síntomas presentan un curso crónico y progresivo, pudiendo alterar significativamente la sexualidad y la calidad de vida. **Objetivo:** Evaluar efectividad a corto plazo y aceptabilidad del láser vaginal de Erbium en cristal de itrio-aluminio-granate (Er:YAG) como una terapia fototérmica no invasiva, no ablativa para el manejo del SGM. **Método:** Estudio longitudinal prospectivo, realizado en 28 mujeres posmenopáusicas con SGM. Se aplica láser vaginal Er:YAG en 3 sesiones cada 30 días. En todos los controles, se evalúa sequedad vaginal, dispareunia mediante escala visual analógica, y se registra el "vaginal health index score" (VHIS). Al final del tratamiento se evalúa la aceptabilidad del método. **Resultados:** Se observa mejoría significativa de los síntomas (sequedad vaginal y dispareunia; $p < 0,01$) durante todo el periodo de estudio y del VHIS ($8,2 \pm 1,3$ previo al tratamiento vs. $19,2 \pm 0,4$ posterior al tratamiento; $p < 0,01$). El 93,4% de las pacientes calificó el procedimiento como excelente o bueno. **Conclusión:** Nuestro estudio piloto muestra que el tratamiento con láser Er:YAG en mujeres posmenopáusicas con síntomas de SGM es eficaz, factible y seguro en el corto plazo. Se requieren datos a más largo plazo y de mayor tamaño muestral para confirmar nuestros resultados.

PALABRAS CLAVE: *Menopausia, estrógenos, láser Erbium, atrofia vulvovaginal, síndrome genitourinario de la menopausia*

SUMMARY

Background: The genitourinary syndrome of menopause (GSM) affects up to 50% of postmenopausal women. Symptoms are chronic and likely worsen over time. This complains may interfere with sexual function and quality of life. **Objective:** To evaluate the short-term effectiveness and acceptability of Erbium in yttrium aluminum-garnet crystal Laser (Er:YAG) as a non-invasive, non-ablative photothermal therapy for the treatment of GSM. **Methods:** Prospective longitudinal study performed in 28 postmenopausal women suffering from GSM. All participants were treated intravaginally with Er:YAG laser in 3 applications performed every 30 days. Symptoms (vaginal dryness and dyspareunia) were evaluated by a visual-analogue scale (VAS) and the vaginal health index score (VHIS). After therapy, the women were asked to evaluate the acceptability of the intervention. **Results:** Er:YAG laser treatment was effective to improve symptoms (vaginal dryness and dyspareunia; $p < 0.01$) at all the study period, as well the VHIS (8.2 ± 1.3 at baseline vs. 19.2 ± 0.4 after treatment; $p < 0.01$). Satisfaction with the procedure was reported as excellent or good by 93.4% of women. **Conclusion:** Our pilot study shows that the Er:YAG treatment in postmenopausal women with GSM is effective, feasible, and safe. Further larger, long-term and controlled studies are required to confirm this data.

KEY WORDS: *Menopause, estrogen, Erbium laser, vulvovaginal atrophy, genitourinary syndrome of menopause*

INTRODUCCIÓN

El síndrome genitourinario de la menopausia (SGM) es la denominación recomendada para agrupar los síntomas relacionados a los cambios físicos de la vulva, la vagina y el tracto urinario inferior secundarios al hipoestrogenismo (1). El SGM puede afectar hasta el 50% de las mujeres posmenopáusicas, sus síntomas tienden a ser crónicos y progresivos (2-8), afectando la sexualidad y la calidad de vida (9-15). Algunas preparaciones, incluidos lubricantes y humectantes mejoran los síntomas, sin embargo proporcionan un alivio temporal. La terapia de reemplazo hormonal (TRH) puede proporcionar un alivio rápido y a largo plazo (16). La administración de estrógenos vaginales locales es el tratamiento de elección (2,3). Aunque no han sido identificados riesgos sistémicos con estrógenos locales de baja dosis, los datos de eficacia y seguridad a largo plazo son escasos. Además, muchas mujeres actualmente no desean TRH por tiempos prolongados, o presentan contraindicaciones, como los antecedentes personales de tumores dependientes de estrógenos, particularmente cáncer de endometrio y cáncer de mama (16). Es por esto, que desde hace un tiempo se han buscado otras alternativas terapéuticas para este grupo de mujeres.

La tecnología láser es ampliamente utilizada actualmente en áreas como dermatología, odontología, oftalmología y medicina estética con efectos positivos demostrados a nivel básico y clínico sobre la remodelación de tejidos, la colagenogénesis y la angiogénesis (17-22).

El objetivo del estudio es evaluar la eficacia y la aceptabilidad del nuevo láser de erbio en cristal de itrio-aluminio-granate (Er:YAG) como una terapia fototérmica no invasiva, no ablativa para el manejo del SGM.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio longitudinal prospectivo, realizado en 28 mujeres asistentes a la clínica de la menopausia del Hospital de la Universidad de Pisa (Italia) que sufren de SGM. Todas las pacientes firmaron consentimiento informado. El protocolo fue revisado por un Comité consultor independiente a nivel nacional, y fue aprobado por el Comité de Ética del Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital.

Los criterios de inclusión fueron la presencia de SGM en mujeres posmenopáusicas (12 meses desde el último período menstrual u ooforectomía bilateral) con niveles plasmáticos de gonadotropina y estradiol en rangos posmenopáusicos (FSH > 40 U/L; estradiol <25 pg/ml) y citología cervical negativa (Papanicolaou). Los criterios de exclusión fueron: lesión o infección activa o reciente (30 días) en

el tracto genitourinario, sangrado uterino anormal, uso de lubricantes o cualquier otra preparación local dentro de los 30 días anteriores a la inclusión en el estudio, historia de trastorno de fotosensibilidad o el uso de medicamentos fotosensibilizantes, prolapso genital (grado II-III clasificación POP-Q), enfermedad grave o crónica que pudiera interferir con el cumplimiento del estudio y que hayan sido tratadas con hormonas u otros medicamentos para aliviar los síntomas de la menopausia en los 3 meses anteriores.

Protocolo de estudio: Las participantes fueron tratadas con láser Er:YAG (XS Fotona Smooth™, Fotona, Ljubljana, Eslovenia) con una longitud de onda de 2940 nm. El diámetro del haz de láser sobre el objetivo fue de 7 mm, con pulsos según la modalidad SMOOTH™, a una frecuencia de 1,6 Hz, y "fluence" (energía láser emitido por unidad de área) de 6,0 J/cm². Los parámetros fueron seleccionados en base a estudios preclínicos y clínicos realizados en diferentes condiciones experimentales (21). La tecnología "Variable Square Pulse" (VSP) posee la cualidad de poder controlar simultáneamente la energía y el tiempo de duración (o ancho de pulso), de esta forma se logra reducir la potencia y un aumento de la duración del pulso (21). El modo SMOOTH™, distribuye el calor aproximadamente a 100 micras de profundidad de la superficie mucosa, logrando un efecto térmico profundo, controlado y sin ablación.

Los procedimientos se realizaron en forma ambulatoria, sin uso de medicamentos o anestesia antes o posterior al procedimiento. El protocolo de tratamiento consiste en 3 aplicaciones de láser cada 30 días (L1, L2, L3) con una visita 2 a 4 semanas antes del tratamiento y controles de seguimiento después de 4 y 8 semanas de la última aplicación. El procedimiento se realiza, con los parámetros del programa Renovalase 1: fluence de 5,5 J/cm², con el modo SMOOTH™ a una frecuencia de 1,6 Hz. El tamaño del punto fue 7 mm. Después de insertar el espéculo vaginal diseñado específicamente, la sonda (R11) se introduce en el espéculo, sin contacto directo con la mucosa vaginal. Posteriormente, se lleva a cabo la irradiación circular de la pared vaginal, con 4 pulsos dados cada 5 mm y se retrae la sonda en 5 mm cada vez (utilizando la escala graduada en la sonda) hasta llegar a la entrada del canal vaginal. Este procedimiento se repite 3 veces rotando el espéculo 45° cada vez para lograr abarcar toda la superficie de tejido. Finalmente, se retira el espéculo y se cambia la sonda (PS03), se irradia el vestíbulo y el introito con los parámetros programados (Renovalase 2) con un tamaño de punto de 7 mm, fluence de 10 J/cm², con el modo SMOOTH a 1,6 Hz de frecuencia. Después del tratamiento, se recomienda a los pacientes abstención de actividad sexual durante una semana.

Mediciones y pruebas: En la primera visita se

verifica la elegibilidad del paciente y obtiene el consentimiento informado por escrito. Se registran las características sociodemográficas y características clínicas. Los síntomas subjetivos (sequedad vaginal y dispareunia) fueron evaluados mediante una escala visual analógica (VAS) en cada visita (rango 0-10 cm; 0= ausencia total del síntoma y 10 cm= el síntoma peor posible) y durante el examen ginecológico se calculó el "vaginal health index score" (VHIS). El VHIS evalúa el aspecto de la mucosa vaginal (elasticidad, pH, flujo vaginal, integridad de la mucosa y la humedad). Cada parámetro se califica de 1 a 5, siendo atrófica una puntuación total ≤ 15 (23).

En el control postratamiento, se evaluó la aceptabilidad y la eficacia general de la terapia calificándola como excelente, buena, aceptable, malo o inaceptable. Pacientes que salen del estudio antes de la fecha límite fueron considerados abandono.

Análisis estadístico: Se trata de un estudio piloto, el tamaño de la muestra no se basó en un cálculo estadístico. El tamaño de la muestra fue planeado para ser similar a la de los datos publicados (22). Los datos se presentan como media y desviación estándar (\pm DE). Las variables continuas se analizaron mediante la prueba T pareada y la prueba de signo-rango de Wilcoxon de acuerdo a la distribución de datos. Los datos fueron analizados utilizando el software Sigma Stat versión 3.5 y el software SPSS versión 13.0 (SPSS Science, Chicago, IL, EE.UU.). Se consideró como significativo un valor $p < 0,01$.

RESULTADOS

En la Tabla I se muestran datos sociodemográficos de las pacientes tratadas. Se incluyeron 27 pacientes (96,4%) que completaron el seguimiento. Una paciente abandonó el estudio por razones personales, sin referir malestar o complicación del procedimiento (3,6%). En nuestro grupo, 4 mujeres reportaron no presentar actividad sexual durante el período de estudio, por lo que los resultados para dispareunia se analizaron sobre una muestra de 23 pacientes.

Los síntomas vaginales estudiados mediante la escala VAS presentaron promedios de: $8,1 \pm 1,3$; $5,1 \pm 1,4$; $3,2 \pm 1,4$; $3,1 \pm 1,2$; $3,1 \pm 1,2$ cm para sequedad vaginal en L1, L2, L3 y controles a las 4 y 8 semanas postratamiento respectivamente (Figura 1). Con respecto a dispareunia, se observaron promedios de $8,4 \pm 1,5$; $4,5 \pm 1,2$; $2,6 \pm 1,2$; $2,5 \pm 0,9$ y $2,4 \pm 0,8$ cm para las respectivas evaluaciones descritas anteriormente (Figura 2). El VHIS al inicio y en cada control del período de estudio mejoró significativamente ($p < 0,01$) respecto al control basal, presentando respectivamente valores de $8,2 \pm 1,5$; $15,7 \pm 1,9$; $18,0 \pm 2,0$; $19,6 \pm 1,6$ y $19,2 \pm 1,4$ (Figura 3).

Tabla I
CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LAS 28 MUJERES POSMENOPÁUSICAS INCLUIDAS EN EL ESTUDIO

Variable	Media	\pm DE	Rango
Edad	60,3	9,18	34-75
Talla (cm)	163,6	0,057	154-179
Peso (Kg)	68	11,01	48-89
IMC	25,3	3,52	18,7-32,3
Edad Menopausia (años)	49,0	4,0	31-55
Años desde la menopausia	12,3	5,1	2-28

Al finalizar el ciclo de aplicaciones de láser, 23 pacientes (85%) calificaron el procedimiento como excelente, 2 como bueno (7,4%), 2 pacientes (7,4%) aceptable (Figura 4). No se registraron eventos adversos relacionados con el procedimiento a lo largo del período de estudio.

DISCUSIÓN

Los diferentes tipos de láser poseen características físicas que determinan efectos específicos. La absorción del haz de luz es la base del efecto de la energía láser. Esta absorción produce interacciones fotoquímicas, fototérmicas y fotomecánicas en los tejidos. En las mucosas se ha demostrado que el láser no ablativo Er:YAG estimula la producción de proteínas de matriz y fibroblastos, generando contracción de las fibras de colágeno y cambios tróficos que se manifiestan en tejidos con mayor grosor, hidratación y tensión (24-28).

Recientemente en un estudio piloto, Salvatore y cols (22) demostraron que el tratamiento con láser fraccionado microablativo de CO₂ indujo una mejoría significativa del SGM en mujeres postmenopáusicas.

Nuestros resultados indican que el láser vaginal no ablativo Er:YAG es factible de realizar en mujeres posmenopáusicas, es bien tolerado y podría mejorar los signos y los síntomas más molestos del GSM en ellas. Una mejoría significativa ya es posible observar después de la primera aplicación de láser y este efecto se mantiene después de la tercera aplicación tanto para la sequedad vaginal y la dispareunia, como para el índice VHIS. Durante el período de observación no se registraron eventos adversos. Nuestros resultados concuerdan con los reportados por Gaspar y cols usando la misma energía láser Er:YAG, (29), y por Salvatore y cols (22) usando el láser de CO₂.

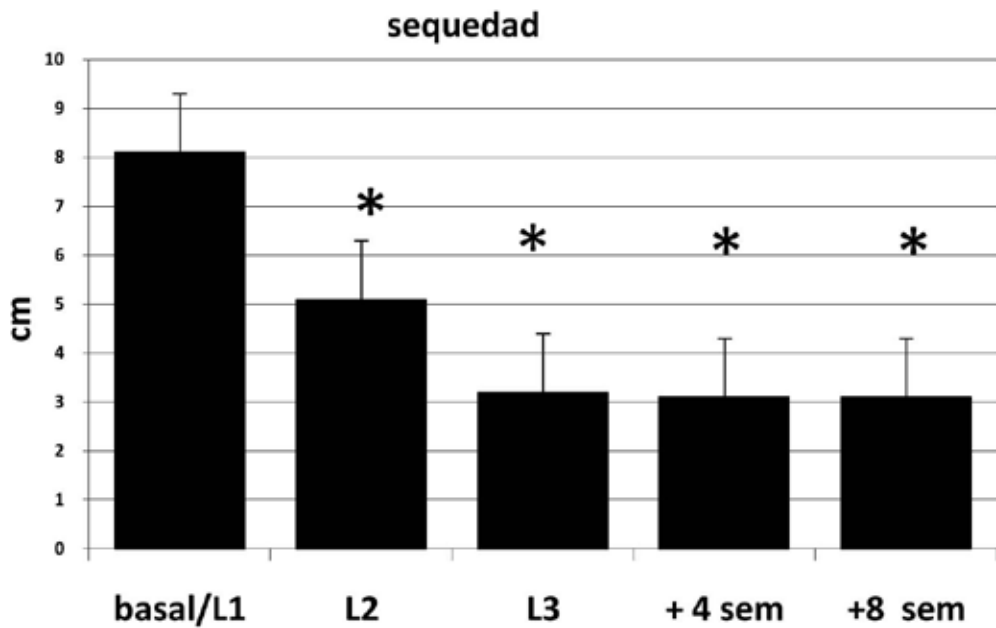


Figura 1. Escala visual análoga (VAS, cm) de sequedad vaginal, evaluada en 27 mujeres (* $p < 0,01$ vs. control basal).

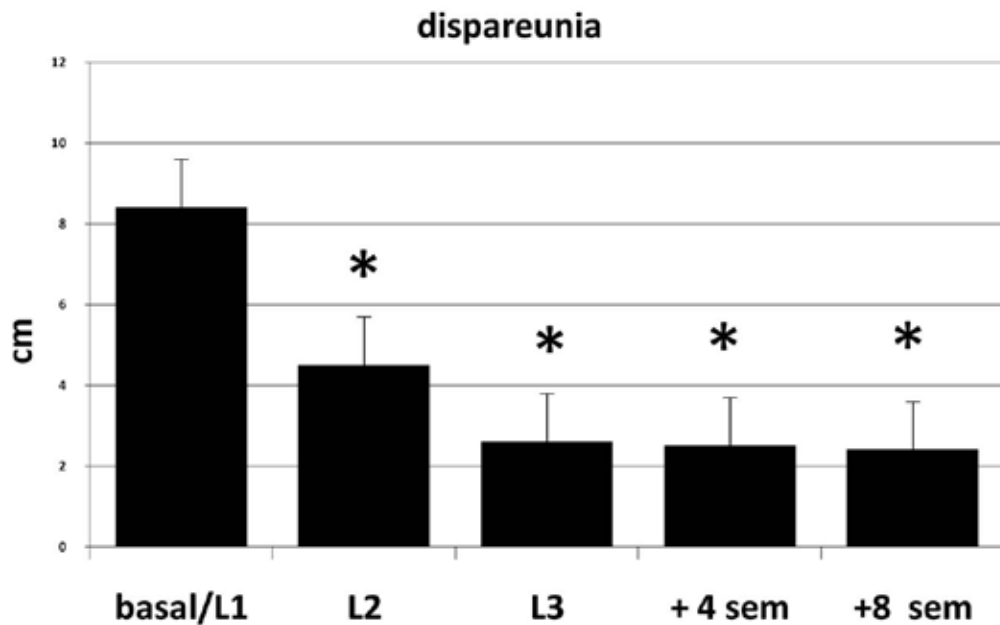


Figura 2. Dispareunia, evaluada en 23 mujeres sexualmente activas durante el periodo de estudio (* $p < 0,01$ vs. control basal).

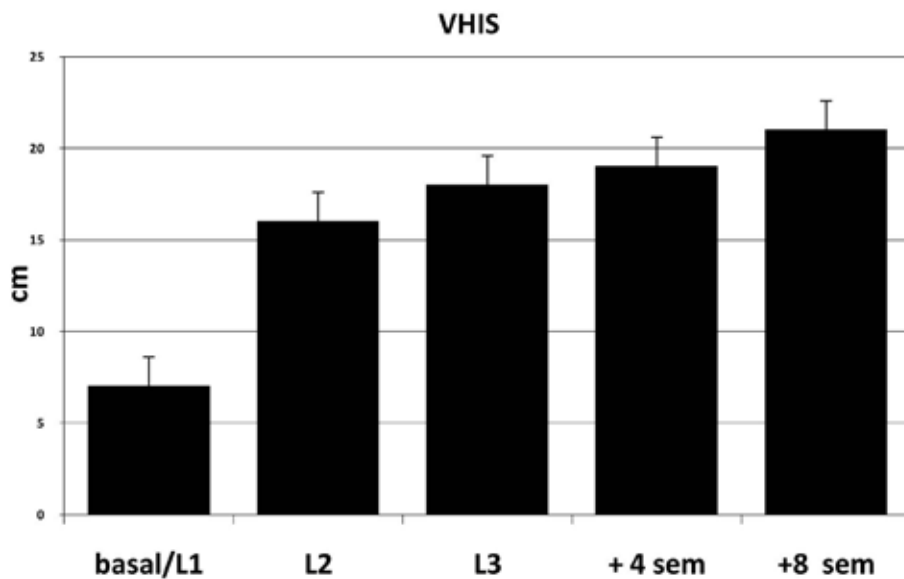


Figura 3. Evolución del VHIS desde el control basal hasta el control postratamiento en 27 mujeres portadoras de SGM. (* $p < 0,01$ vs. control basal).

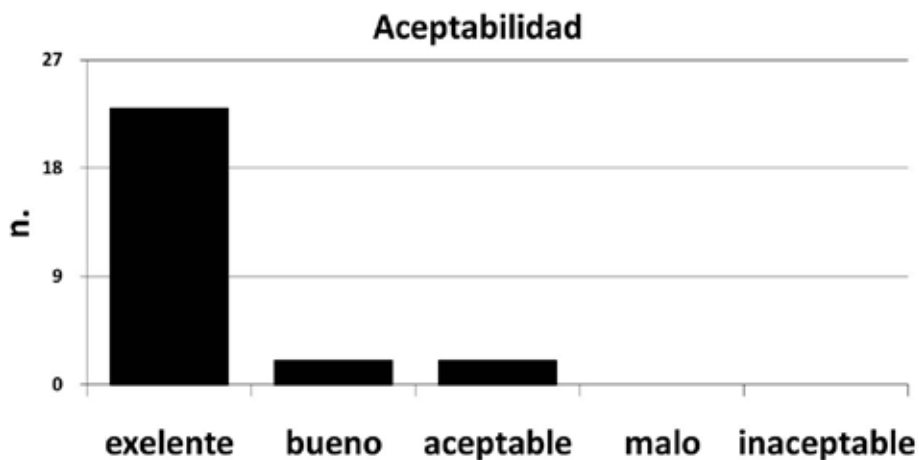


Figura 4. Aceptabilidad del láser Er:YAG al final del tratamiento en 27 mujeres portadoras de SGM .

Este estudio piloto tiene varias limitaciones: tamaño muestral pequeño, falta de seguimiento a largo plazo y la ausencia de un grupo comparador (placebo u otro tratamiento activo), sin embargo fue planeado principalmente para demostrar la factibilidad y la eficacia del procedimiento sobre los tejidos vaginales en la práctica clínica.

CONCLUSIÓN

Nuestros resultados muestran que el tratamiento con láser Er:YAG en mujeres posmenopáusicas con síntomas del SGM es factible, eficaz y seguro en el corto plazo. Si estos resultados se confirman a largo plazo y con mayor tamaño muestral,

tendremos una opción segura y eficaz adicional para tratar el GSM y contrarrestar el envejecimiento urogenital en el manejo de la menopausia.

Agradecimientos: Los autores agradecen su excelente trabajo por revisar el presente protocolo a los miembros del Comité Consultor Independiente: Prof. Nicoletta Biglia, Torino, Prof. Rossella Nappi, Pavia, y Prof. Anna Maria Paoletti, Cagliari.

REFERENCIAS

- Portman DJ, Gass ML; Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society. *Climacteric* 2014;17:557-63.
- Sturdee DW, Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010;13:509-22.
- [no authors listed]. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2013;20:888-902.
- Robinson D, Toozs-Hobson P, Cardozo L. The effect of hormones on the lower urinary tract. *Menopause Int* 2013;19:155-62.
- Robinson D, Cardozo L. The pathophysiology and management of postmenopausal urogenital oestrogen deficiency. *J Br Menopause Soc* 2001;7:67-73.
- Ettinger B, Hait H, Reape KZ, Shu H. Measuring symptom relief in studies of vaginal and vulvar atrophy: the most bothersome symptom approach. *Menopause* 2008;15:885-9.
- Parish SJ, Nappi RE, Krychman ML, *et al.* Impact of vulvovaginal health on postmenopausal women: a review of surveys on symptoms of vulvovaginal atrophy. *Int J Womens Health* 2013;5:437-47.
- Oge T, Hassa H, Aydin Y, Yalcin OT, Colak E. The relationship between urogenital symptoms and climacteric complaints. *Climacteric* 2013;16:646-52.
- Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, *et al.* Executive summary: Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(Suppl 1):s1-66.
- [no authors listed]. The 2012 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2012;19:257-71.
- de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, *et al.* Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric* 2013;16:203-4.
- Blümel JE, Castelo-Branco C, Cancelo MJ, Romero H, Aprikian D, Sarrá S. Impairment of sexual activity in middle-aged women in Chile. *Menopause* 2004;11:78-81.
- Monterrosa A, Blümel JE, Chedraui P, Gomez B, Valdez C. Quality of life impairment among postmenopausal women varies according to race. *Gynecol Endocrinol* 2009;25:491-7.
- Figueroa JR, Jara AD, Fuenzalida PA, *et al.* Prevalence of sexual dysfunction among climacteric women. *Rev Med Chil* 2009;137:345-50.
- Blümel JE, Chedraui P, Baron G, *et al.* Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America (REDLINC). Sexual dysfunction in middle-aged women: a multicenter Latin American study using the Female Sexual Function Index. *Menopause* 2009;16:1139-48.
- de Villiers TJ, Pines A, Panay N, Gambacciani M, Archer DF, Baber RJ, Davis SR, Gompel AA, Henderson VW, Langer R, Lobo RA, Plu-Bureau G, Sturdee DW; International Menopause Society. *Climacteric* 2013;16:316-37.
- Kaufmann R, Hibst R. Pulsed Erbium:YAG laser ablation in cutaneous surgery. *Lasers Surg Med* 1996;19:324-30.
- Reynolds N, Cawrse N, Burge T, Kenealy J. Debridement of a mixed partial and full thickness burn with an erbium:YAG laser. *Burns* 2003;29:183-8.
- Lukac M, Vizintin Z, Sult T. Novel fractional treatments with variable square pulse Erbium:Yttrium-Aluminum-Garnet Aesthetic Lasers. *Eur Dermatol* 2009;4:58-61.
- Levy JL, Trelles MA. New operative technique for treatment of xanthelasma palpebrarum: laser inverted resurfacing: preliminary report. *Ann Plast Surg* 2003;50:339-43.
- Vizintin Z, Rivera M, Fistonc I, *et al.* Novel minimally invasive VSP Er:YAG laser treatments in gynecology. *J LAHA* 2012;(1):46-58.
- Salvatore S, Nappi RE, Zerbini N, *et al.* A 12-week treatment with fractional CO2 laser for vulvovaginal atrophy: a pilot study. *Climacteric* 2014;17:1-7.
- Bachmann GA, Notelovitz M, Kelly SJ, *et al.* Long-term non hormonal treatment of vaginal dryness. *Clin Pract Sexuality* 1992;8:3-8.
- Drnovsek-Olup B, Beltram M, Pizem J. Repetitive Er:YAG laser irradiation of human skin: a histological investigation. *Lasers Surg Med* 2004;35:146-51.
- Kunzi-Rapp K, Dierickx CC, Cambier B, Drosner M. Minimally invasive skin rejuvenation with Erbium:YAG laser used in thermal mode. *Lasers Surg Med* 2006;38:899-907.
- Smith KL, Skelton HG, Graham JS, *et al.* Increased smooth muscle actin, factor XIIIa, and vimentin-positive cells in the papillary dermis of carbon dioxide laser-debrided porcine skin. *Dermatol Surg* 1997;23:891-5.
- Utlei DS, Koch RJ, Egbert BM. Histologic analysis of the thermal effect on epidermal and dermal structures following treatment with the superpulsed CO2 laser and the erbium: YAG laser: an in vivo study. *Lasers Surg Med* 1999;24:93-102.
- Romeo U, Libotte F, Palaia G, *et al.* Histological in vitro evaluation of the effects of Er:YAG laser on oral soft tissues. *Lasers Med Sci* 2012;27:749-53.
- Gaspar A. Comparison of New Minimally Invasive Er:YAG Laser Treatment and Hormonal Replacement Therapy in the treatment of Vaginal Atrophy. *Climacteric* 2014;17(Suppl 1):48-108, P 124.

Trabajos Originales

Relación de la menarquia precoz con disminución de la reserva ovárica en la vida adulta. Revisión sistemática y meta-análisis

Juan Enrique Schwarze M. MSCE^{1,2}, Esteban Alwane O.³, Sonia Villa V.², Carolina Ortega H.² Ricardo Pommer T.²

¹Departamento Clínico de Obstetricia y Ginecología, Universidad de Santiago. ²Unidad Medicina Reproductiva Clínica Monteblanco. ³Programa de Formación de Especialistas Universidad de Santiago.

RESUMEN

Antecedentes: La identificación de factores que pudieran afectar la reserva ovárica permitiría predecir el resultado a la hiperestimulación ovárica en las técnicas de reproducción asistida, y en forma independiente a la edad, el éxito de estos procedimientos. Se ha propuesto que la presencia de menarquia precoz, definido como su aparición antes de los 12 años, sería uno de los factores predictivos de baja reserva ovárica. *Objetivo:* Determinar si existe asociación entre menarquia precoz y disminución de la reserva ovárica futura. *Método:* Se realizó una revisión sistemática de la literatura en las bases de datos MEDLINE y EMBASE entre los años 2000 y 2013 con los conceptos "premature menarchae" y "ovarian reserve". Sólo 3 artículos cumplieron los criterios de selección, con un total de 2.470 pacientes. *Resultado:* El meta-análisis mostró una asociación significativa entre menarquia temprana y disminución de la reserva ovárica en la vida adulta (OR 1,89; IC95% 1,52-2,35; p=0,001). *Conclusión:* De confirmarse la relación entre disminución de reserva ovárica en pacientes que presentaron menarquia precoz, será fundamental que ésta información sea debidamente registrada y evaluada dentro de la consejería preconcepcional.

PALABRAS CLAVE: *Reserva ovárica, menarquia temprana, revisión sistemática*

SUMMARY

Background: The identification of predictors of controlled ovarian hyperstimulation could predict the outcome of assisted reproductive technologies procedures, and independently of age, predict the success of said procedures. It has been suggested that premature menarchae, i.e. below 12 years of age, predicts diminished ovarian reserve. *Objective:* To determine if there is an association between premature menarche and diminished ovarian reserve. *Methods:* We performed a systematic review in MEDLINE and EMBASE, for articles published between 2000 and 2013, with key words "premature menarchae" and "ovarian reserve". Three articles fulfilled the inclusion criteria, including a total of 2,470 patients. *Results:* The meta-analysis of the results demonstrated an association between premature menarchae and diminished ovarian reserve (OR 1.89; 95%CI 1.52-2.35; p=0.001). *Conclusion:* If our findings are confirmed, it would be fundamental to include this information in any routine gynecological visit.

KEY WORD: *Ovarian reserve, premature menarchae, systemic review*

INTRODUCCIÓN

Entendemos como reserva ovárica a la suma de folículos primarios y primordiales presentes en los ovarios (1,2). Su principal importancia clínica es predecir la respuesta ovárica a la hiperestimulación ovárica controlada, y así, en forma indirecta, predecir la posibilidad de embarazo de un procedimiento de reproducción asistida (3,4). Además, el diagnóstico de reserva ovárica disminuida precede en aparentemente diez años la aparición de menopausia (5).

Existen varios exámenes para diagnosticar una disminución de la reserva ovárica, entre los más usados están: determinación de niveles plasmáticos de FSH y estradiol, hormona anti-mülleriana y el recuento de folículos antrales (5).

Los factores de riesgo descritos para disminución de reserva ovárica son, entre otros, el tabaquismo y factores genéticos intrínsecos (6). Dentro de estos factores genéticos se ha descrito la presencia de menarquia precoz.

El objetivo de esta revisión sistemática es responder la pregunta si las pacientes que tuvieron una menarquia precoz tienen un mayor riesgo de presentar una disminución en su reserva ovárica en la vida adulta.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las bases de datos MEDLINE y EMBASE, de artículos de estudios prospectivos o retrospectivos con los siguientes términos en el título o resumen: "menarche" y "ovarian reserve".

Los criterios de inclusión fueron: artículos escritos en inglés o castellano, publicados entre los años 2000 y 2013. Se definió menarquia precoz como la aparición de ésta con menos de 12 años de edad. Se definió baja reserva ovárica como un valor de hormona antimülleriana bajo el p25 de acuerdo a la edad, o mala respuesta a la hipertestimulación ovárica controlada, de acuerdo con los criterios de Boloña (7). Se definió falla ovárica prematura como el cese de la menstruación por un año en un paciente con menos de 40 años. Se excluyeron estudios secundarios (meta-análisis, revisiones sistemáticas) y estudios sin grupo control. También revisamos la lista de la bibliografía de los artículos incluido, en búsqueda de otros artículos pertinentes y no identificados previamente.

Una vez seleccionados los artículos por el título y resumen, éstos fueron revisados por dos de los autores (EA, JES) para determinar su inclusión en el estudio. En el caso de divergencia de opiniones, un tercer autor (SV) decidió finalmente su inclusión o exclusión.

Los datos extraídos fueron traspasados a una forma estándar, que incluía referencia, objetivo, población, determinación de menarquia precoz, deter-

minación de reserva ovárica, frecuencia de reserva ovárica alterada y comentarios.

El meta-análisis fue realizado con Stata (Statacorp, EEUU). La heterogeneidad entre estudios fue evaluada mediante prueba de Chi cuadrado. Un modelo de efecto fijo fue usado para el meta-análisis y, utilizando la prueba de Mantel-Haensze se obtuvo una Razón de Odds (OR), con un intervalo de confianza del 95% (IC95%). Los resultados se expresaron gráficamente como figura de bosque.

RESULTADOS

La primera búsqueda arrojó 15 títulos de artículos elegibles. Luego de revisar los artículos en extenso por dos de los autores, sólo tres cumplieron los criterios de inclusión (Figura 1 y Tabla I). La suma de las pacientes evaluadas fue de 2450. A continuación presentamos los principales resultados de los 3 trabajos seleccionados.

Sadrzadeh y cols (8), realizaron un estudio de caso control, ocupando una muestra de la cohorte de 26.428 mujeres incluidas en el proyecto OMEGA, de técnicas de reproducción asistida. Ellos evaluaron a pacientes ya sea con síndrome de ovarios poliquísticos (controles) y pacientes con reserva ovárica disminuía (casos), y que recibieron ovocitos donados, o respondieron con menos que tres ovocitos a la hiperestimulación ovárica controlada, en tres categorías de edad de menarquia: ≤ 11 años, 12-14 años, y ≥ 15 años. De las 124 mujeres con menarquia ≤ 11 años, 83 (67%) tenía reserva ovárica disminuida, comparada con 41 (37%) de las 123 mujeres con menarquia ≥ 14 años.

Chang y cols (9), realizaron un estudio retrospectivo de cohorte, utilizando la población de la cohorte de cáncer de Corea, entre el año 2002 y 2003. Se definió como disminución de la reserva ovárica a la falla ovárica prematura, o menopausia antes de los 44 años. Ocuparon como definición de menarquia temprana la aparición de la primera menstruación antes de los 13 años de edad. De las 2.668 pacientes de la cohorte inicial, 1.281 fueron incluidas en el análisis. De las 168 pacientes con menarquia ≤ 13 años, 81 (50%) presentaron menopausia antes de los 44 años, mientras que de las 1.533 mujeres con menarquia ≥ 14 años, 585 (38%) presentaron menopausia antes de los 44 años.

Weghofer y cols (10), realizaron un estudio retrospectivo de cohorte, con un total de 502 pacientes. Definieron menarquia temprana a la aparición de la primera regla antes de los 13 años. La disminución de la reserva ovárica se determinó con un nivel de hormona antimülleriana menor al percentil de 25 de la categoría etaria de la mujer. De las 193 mujeres con menarquia precoz, 121 (63%) presentaron reserva ovárica disminuida; mientras que de las 309 mujeres con menarquia ≥ 14 años, 158 (51%) presentaron reserva ovárica disminuida.

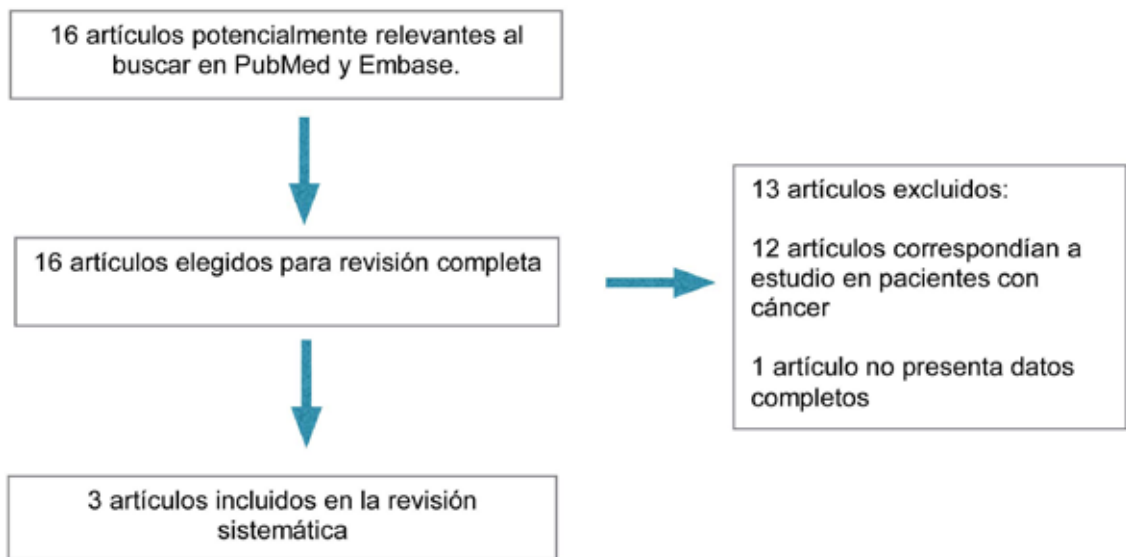


Figura 1. Flujograma de revisión sistemática.

Tabla I
RESUMEN DE LOS TRABAJOS SELECCIONADOS

Autor	Metodología	Hallazgos
Sadrzadehy cols (8)	Estudio de caso y control	83 (67%) mujeres con reserva ovárica disminuida (ovorreceptoras o respuesta de ≤ 3 ovocitos) tuvieron menarquia ≤ 11 años, mientras que 54 (44%) mujeres con SOP tuvieron menarquia a los ≤ 11 años
Chang y cols (9)	Estudio transversal de mujeres pertenecientes a la Cohorte Multicéntrica de Cáncer de mujeres Coreanas	81 (48%) mujeres con menopausia ≥ 45 años tuvieron menarquia ≥ 13 años; comparado con 585 (38%) mujeres con menarquia ≥ 14 años
Weghofery cols (10)	Estudio de cohorte retrospectivo, en el que se evaluó consecutivamente a 502 parejas infértiles	121 (62,7%) de mujeres con menarquia precoz (< 11 años) tuvieron reserva ovárica disminuida (nivel de AMH bajo el p25 para la edad), comparada con 158 (51,1%) de las mujeres con menarquia después de los 13 años (OR 1,6; IC95% 1,1-2,3)

Individualmente, los artículos encontraron diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de las pacientes con menarquia precoz de presentar reserva ovárica disminuida. Al realizar el meta-análisis, encontramos que las pacientes con menarquia precoz tenían un riesgo aumentada de

tener una disminución de la reserva ovárica en su vida adulta. El grupo con menarquia precoz estaba constituido por 485 pacientes con un OR para reserva ovárica disminuida de 1,89 (IC95% 1,52-2,35; $p=0,001$) (Figura 2).

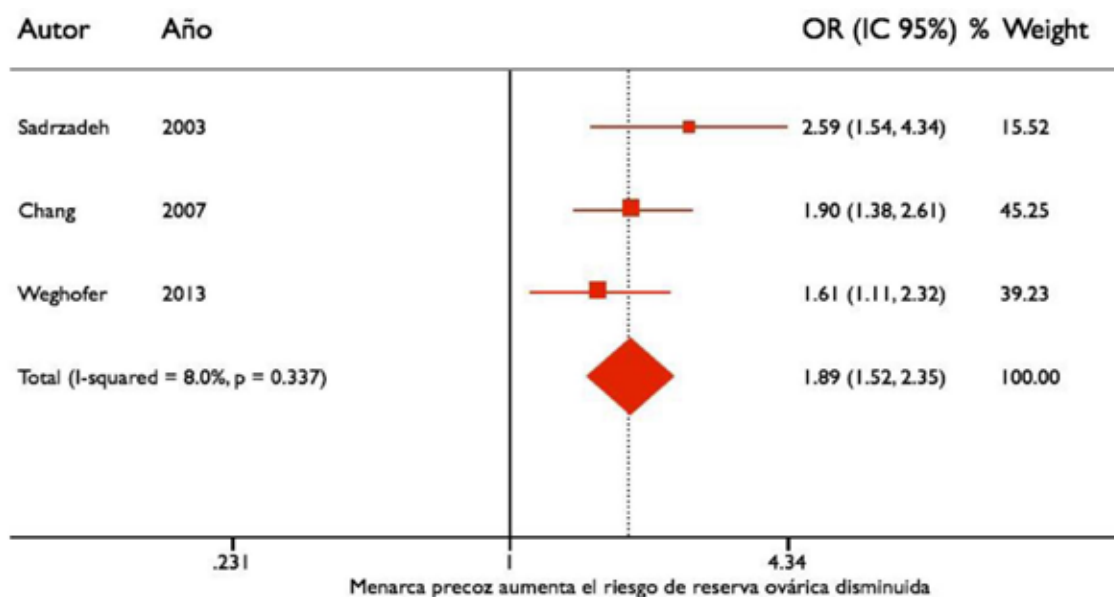


Figura 2. Gráfico de bosque de OR de reserva ovárica disminuida en mujeres con menarquia precoz.

DISCUSIÓN

El resultado de nuestro meta-análisis demuestra que existe una asociación estadísticamente significativa entre la menarquia temprana y la disminución prematura de la reserva ovárica en la vida adulta. Esta relación se podría explicar, por un factor genético del desarrollo ovárico, que determinaría una vida reproductiva finita, con un pool ovocitario ya definido desde la vida intrauterina, para cada mujer. Por lo tanto, al presentar una menarquia de forma temprana, su capacidad reproductiva se adelantaría, como un bloque, produciendo una menor reserva ovárica en etapas más tempranas que en la población general. Esto es de suma importancia, debido a que las pacientes que presenten esta condición, podrían tener una fecundidad disminuida durante la vida adulta. Por lo tanto, al determinar la menarquia temprana como un factor de riesgo que podría influir en el éxito reproductivo, tanto en embarazos espontáneos como asistidos, los médicos a cargo de estas pacientes, pediatras y/o ginecólogos, deberían dar una consejería preconcepcional, y orientarlas a no postergar su maternidad, y/o criopreservar ovocitos.

Una ventaja de esta revisión es la homogeneidad en los resultados de los distintos estudios, realizados con diferentes grupos tanto étnicos como

de casos, e incluso con distintas determinaciones de menarquia precoz. Probablemente la principal desventaja es la heterogeneidad en la definición o estimación de baja reserva ovárica, ya que algunos casos se basaron en el recuerdo de la paciente de la edad de su menopausia, y en otros casos fueron condiciones más objetivas como el número de ovocitos recuperados luego de una hiperestimulación ovárica controlada.

Producto de cambios demográficos y ambientales poco claros, se ha generado una transición en las niñas alrededor del mundo, en donde la menarquia y la pubertad son de aparición más temprana que en épocas anteriores (11). Estos cambios poblacionales podrían, en un futuro, determinar un grupo mayor de mujeres con una reserva ovárica disminuida en etapas más tempranas de la vida. Esto aumentaría las necesidades de técnicas de reproducción asistida de alta complejidad, que no podrían ser abarcadas por el sistema de salud actual, encareciendo aún más los costos de los tratamientos y requiriendo un mayor número de profesionales a cargo del tema.

CONCLUSIÓN

De confirmarse la relación entre disminución de reserva ovárica en pacientes que presentaron

menarquia precoz, será fundamental que ésta información sea debidamente registrada y evaluada dentro de la consejería preconcepcional.

REFERENCIAS

1. Corson SL. Screening for ovarian reserve. *Fertil Steril* 1995;64(1):222-3.
2. Scott RT Jr, Hofmann GE. Prognostic assessment of ovarian reserve. *Fertil Steril* 1995;63(1):1-11.
3. Scott RT, Opsahl MS, Leonardi MR, Neall GS, Illions EH, Navot D. Life table analysis of pregnancy rates in a general infertility population relative to ovarian reserve and patient age. *Hum Reprod* 1995;10(7):1706-10.
4. Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, de Jong FH, Habbema JD, te Velde ER. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2002;77(2):328-36.
5. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2006;12(6):685-718.
6. Sharara FI, Beatse SN, Leonardi MR, Navot D, Scott RT. Cigarette smoking accelerates the development of diminished ovarian reserve as evidenced by the clomiphene citrate challenge test. *Fertil Steril* 1994;62(2):257-62.
7. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L, ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod* 2011;26(7):1616-24.
8. Sadrzadeh S, Klip WA, Broekmans FJ, Schats R, Willemsen WN, Burger CW, Van Leeuwen FE, Lambalk CB, OMEGA Project group. Birth weight and age at menarche in patients with polycystic ovary syndrome or diminished ovarian reserve, in a retrospective cohort. *Hum Reprod* 2003;18(10):2225-30.
9. Chang SH, Kim CS, Lee KS, Kim H, Yim SV, Lim YJ, Park SK. Premenopausal factors influencing premature ovarian failure and early menopause. *Maturitas* 2007;58(1):19-30.
10. Weghofer A, Kim A, Barad DH, Gleicher N. Age at menarche: a predictor of diminished ovarian function? *Fertil Steril* 2013;100(4):1039-43.
11. McDowell MA, Brody DJ, and Hughes JP. Has age at menarche changed? Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *J Adolesc Health* 2007;40(3):227-31.

Casos Clínicos

Tumores virilizantes del ovario: presentación de dos casos manejados mediante cirugía por monopuerto

Alexandra Madariaga L.¹, Marife Araujo Q.², Mónica Gil M.³, Gabriel Rendón P.⁴, René Pareja F.⁴

¹Residente Ginecología Oncológica, Hospital de San José, Bogotá, Colombia. ²Ginecóloga Centro Médico La Trinidad, Caracas, Venezuela. ³Patóloga, Clínica Las Américas, Medellín, Colombia. ⁴Ginecólogo, Instituto de Cancerología, Las Américas, Medellín, Colombia.

RESUMEN

Los tumores virilizantes, corresponden al 1% de todos los tumores funcionales del ovario. Estos tipos de tumores virilizantes se originan de las células pluri-potenciales del estroma ovárico, tienen la capacidad de secretar 17-hidroxiprogesterona, testosterona y androstenediona, desencadenando hiperandrogenismo clínico. Son catalogados como de bajo potencial maligno, con un patrón de crecimiento lento, bien diferenciados, diagnosticados en su mayoría en estadio I y II, de buen pronóstico y típicos de mujeres en edad reproductiva. El objetivo de esta comunicación es presentar dos casos clínicos con diagnóstico de tumor virilizante de ovario, tratadas con cirugía laparoscópica por mono puerto.

PALABRAS CLAVE: *Tumores virilizantes del ovario, tumores de Sertoli-Leydig, laparoscopia monopuerto*

SUMMARY

Virilizing tumors, corresponding to 1% of all functional ovarian tumors. Those type of virilizing tumors originate from pluripotential ovarian stromal cells and have the capacity to secrete 17-hydroxyprogesterone, testosterone and androstenedione, triggering clinical hyperandrogenism. They are classified as low malignant potential, well differentiated, with a pattern of slow growth, mostly diagnosed in stage I and II, with good prognosis and typical of women of reproductive age. The aim of this paper is to present two cases of virilizing ovarian tumor treated by mono port laparoscopic surgery.

KEY WORDS: *Virilizing ovarian tumors, Sertoli-Leydig ovarian tumors, monoport laparoscopy*

INTRODUCCIÓN

Los tumores estromales y de los cordones sexuales, corresponden al 7% de las neoplasias ováricas malignas, mientras que los tumores de Sertoli-Leydig y los tumores de las células de Leydig representan menos del 0,5% y del 0,1% de todos los tumores ováricos, respectivamente (1). Estos tipos de tumores virilizantes se originan de las células pluri-potenciales del estroma ovárico, tienen

la capacidad de secretar 17-hidroxiprogesterona, testosterona y androstenediona, desencadenando hiperandrogenismo, con manifestaciones clínicas características. Los tumores de Sertoli-Leydig causan el 40% de la virilización clínica (2), sin embargo esto no debe considerarse como una manifestación obligatoria, y en la mayoría de los casos, la amenorrea secundaria llega a ser el único signo clínico (3).

Se considera para este tipo de tumores el

manejo quirúrgico como tratamiento estándar, con resolución de la sintomatología y normalización de perfil hormonal. Dadas las características sólidas del tumor, la laparotomía ha sido difundida como abordaje quirúrgico inicial, tanto para la estadificación quirúrgica completa, como para la cirugía preservadora de la fertilidad (4). Sin embargo la laparoscopia aparece como un método menos invasivo, con recuperación más rápida, sin un riesgo mayor de complicaciones respecto a la laparotomía, y sin cambios en el pronóstico oncológico (4), razón por la cual documentamos dos casos clínicos de pacientes con tumores virilizantes a las que se les realizó tratamiento quirúrgico por laparoscopia.

Este proyecto fue aprobado por el comité de ética médica e investigación del IDC las Américas, en Medellín, Colombia, previa obtención del consentimiento informado de las pacientes.

Caso clínico 1

Paciente de 44 años, Gesta 1 Para 1, remitida por cuadro clínico de 5 años de evolución, caracterizado por amenorrea, acné, hirsutismo, aumento según la paciente del tamaño del clítoris y agravamiento de la voz. Hipertensa controlada, sin otro tipo de antecedente importante. Al examen físico de ingreso, se evidencia hirsutismo cuantificado en 33/36, de acuerdo a la escala de Ferriman-Gallway, observándose una distribución homogénea del vello, en cara, pecho, abdomen superior e inferior, muslos y piernas. Además se observa clítoris aumentado de tamaño y acantosis nigricans en la parte posterior del cuello, axilas y genitales. El resto de examen ginecológico fue catalogado como normal.

La ecografía transvaginal reporta una lesión sólida en el ovario derecho de 20 x 18 x 20 mm; la paciente trae resultado de alfa feto proteína (AFP) y CA 125 negativos. Se solicita un perfil hormonal como estudio complementario, encontrándose testosterona total mayor a 15 nmol/L y testosterona libre mayor a 65 pmol/l (valores de referencia: testosterona total: 0,21-2,98 nmol/L, testosterona libre: 10,4-65,9 pmol/L)

De acuerdo a los resultados de las mediciones hormonales y el síndrome hiperandrogénico al examen físico, se planteó un diagnóstico de tumor virilizante de ovario derecho. Se propuso a la paciente realizar una laparoscopia con resección de tumor de ovario y biopsia por congelación. Durante el acto operatorio, se realizó salpingo-ooforectomía derecha por monopuerto, con extracción de la pieza quirúrgica mediante el uso de un separador abdominal elástico, tipo Alexis® Protector, Applied Medical. Adicionalmente se toman lavados pélvicos y se inspecciona toda la cavidad sin evidencia de enfermedad macroscópica extra ovárica. La biopsia por congelación reporta un tumor de Leydig.

El estudio anatomopatológico final, confirma el diagnóstico de un tumor de células de Leydig de bajo potencial maligno (Figuras 1 y 2). La citología del lavado peritoneal fue negativa, por lo que se clasifica como un estadio IA. No se presentaron complicaciones en el posoperatorio. A los dos meses del procedimiento inicial, durante su segundo control se observa reducción de la acantosis en el cuello, recuperación de su tono de voz y normalización de los niveles séricos de andrógenos (Tabla I). Luego de cinco años de seguimiento no se ha documentado recurrencia de su enfermedad.

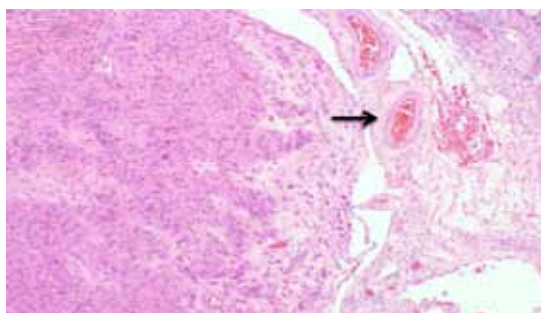


Figura 1. Tumor de células de Leydig. Caso 1. HE, 20x.

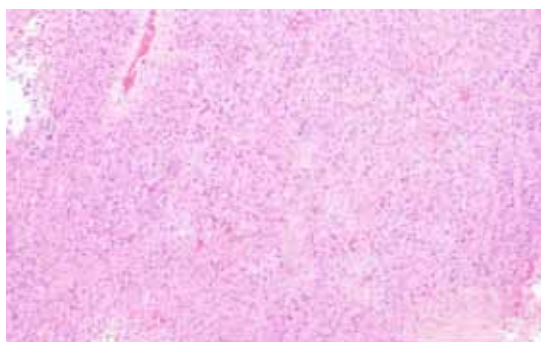


Figura 2. Tumor de células de Leydig. Caso 1. HE, 40x.

Tabla I
PERFIL HORMONAL PRE Y POSQUIRÚRGICO.
CASO 1

Hormonas	Valores prequirúrgico	Valores posquirúrgico
Testosterona total	>15 nmol/L	0,23 nmol/L
Testosterona libre	>65 pmol/L	0,73 pmol/L
FSH	0,35 UI/L	5,27 UI/L
LH	0 UI/L	70,3 UI/L

Caso clínico 2

Paciente de 31 años, Gesta 1 Para 1, con cuadro clínico de un año de evolución caracterizado por oligomenorrea asociada a la aparición de acné, hirsutismo, aumento de la masa muscular y agravamiento de la voz. Sin ningún otro tipo de patología o antecedente de importancia. Durante el examen físico inicial, llama la atención lo grueso de su voz, hirsutismo por la escala de Ferriman-Gallway cuantificado en 28/36, distribuido en cara, pecho, abdomen inferior, muslos y piernas. Adicionalmente presenta acantosis nigricans en la parte posterior del cuello, axilas y genitales, de reciente aparición (Figura 3). Al examen pélvico no se identifican masas ni alteraciones de importancia, pero se aprecia un clítoris ligeramente aumentado de tamaño.

La ecografía pélvica transvaginal, evidencia ovarios de aspecto poliquístico, sin embargo la tomografía axial computarizada (TAC) con contraste, visualizó dentro del ovario derecho, una lesión sólida, de 30 x 30 mm, redondeada, con bordes bien delimitados y sin signos de infiltración a otras estructuras. El perfil hormonal reporta testosterona total 285 nmol/L y testosterona libre 22,38 nmol/L.

Con diagnóstico de tumor virilizante de ovario izquierdo, la paciente es llevada a laparoscopia con biopsia por congelación, la cual es reportada como tumor de Sertoli-Leydig. Se realiza salpingo-ooforectomía izquierda por monopuerto mediante el uso de un separador abdominal elástico, tipo Alexis® Protector, Applied Medical.

El estudio anatomopatológico definitivo, confirmó el diagnóstico de un tumor de células de Sertoli-Leydig bien diferenciado, sin elementos heterólogos ni patrón retiforme (Figuras 4, 5 y 6). En su segundo mes posoperatorio, se observó una disminución del área de acantosis tanto en nuca como axilas, normalización del ciclo y del perfil hormonal (Tabla II).



Figura 3. Acantosis nigricans en la nuca. Caso clínico 2.

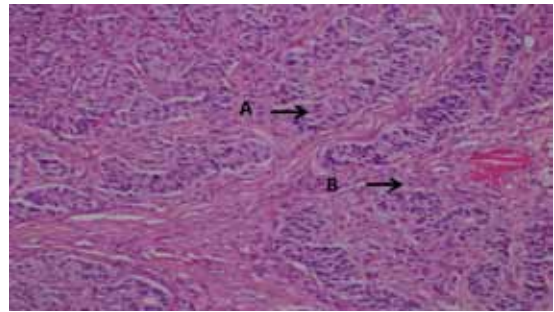


Figura 4. A. Componente tubular de células de Sertoli. B. Componente celular de Leydig en intersticio. Caso 2. HE, 20x.

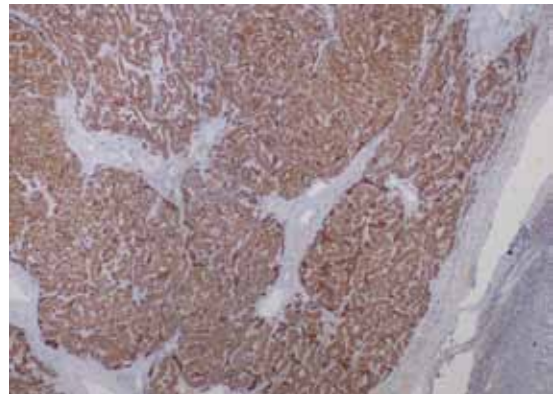


Figura 5. Inhibina intensamente positiva. Caso 2. Inmunohistoquímica, 20x.



Figura 6. Ovario izquierdo de 5 x 3,5 x 3 cm, superficie lisa, vascularizada. Masa bien delimitada al corte, amarilla, de 2,5 x 2,1 cm, rodeada por parénquima ovárico de aspecto usual. Caso 2.

Tabla II
PERFIL HORMONAL PRE Y POSQUIRÚRGICO.
CASO 2

Hormonas	Valores prequirúrgico	Valores posquirúrgico
Testosterona total	285 nmol/L	22,38 nmol/L
Testosterona libre	93 nmol/L	0,5 pmol/L
FSH	5,99 UI/L	6,75 UI/L
LH	3,64 UI/L	2,99 UI/L

DISCUSIÓN

Los tumores virilizantes, corresponden al 1% de todos los tumores funcionales del ovario (5). Se caracterizan por la presencia de estructuras testiculares productoras de andrógenos (6). El hiperandrogenismo inducido, se convierte en la principal causa de disfunción ovárica, hemorragia uterina anormal, amenorrea secundaria y síndromes virilizantes caracterizados por hirsutismo, alopecia, acné, clitoromegalia, aumento de la libido, cambios en la distribución de la grasa corporal, aumento de la masa muscular, atrofia mamaria y agravamiento de la voz (7).

Entre los tumores virilizantes más comunes se encuentran los de Sertoli-Leydig y los de las células de Leydig, haciendo parte de los tumores estromales de los cordones sexuales y de tumores de células esteroideas, respectivamente (5,8). Son catalogados como de bajo potencial maligno, con un patrón de crecimiento lento, bien diferenciados, diagnosticados en su mayoría en estadio I y II, de buen pronóstico y típicos de mujeres en edad reproductiva, con edad media de 28 años (2). Adicionalmente, los síntomas y los hallazgos clínicos propios de estos tumores, son de inicio gradual, presentándose 5 a 7 años, antes del diagnóstico final (7).

Los tumores de Sertoli-Leydig pueden ser bien diferenciados, moderada y pobremente diferenciados, con patrón retiforme o con elementos heterólogos (3,9). Los bien diferenciados, se consideran benignos y sin riesgo de recurrencia, con una supervivencia global a 5 años del 100%. Cerca del 11% de los tumores con diferenciación intermedia y el 59% de los pobremente diferenciados son malignos, con tasas de supervivencia a 5 años del 87% y 41% respectivamente (3,10).

Los tumores virilizantes, tiene un perfil hormonal clásico, con valores elevados de testosterona en el 80% de los casos, en asociación con aumento en los niveles de 17-hidroxiprogesterona y androstenediona, pero con niveles normales de esteroides adrenales, como cortisol y sulfato de

dehidroepiandrosterona (7). La resección quirúrgica de estos tumores, mejora significativamente los signos de hiperandrogenismo durante el posoperatorio (1), evidenciándose una regresión a valores normales de las hormonas a los 8-10 días de la cirugía (3).

Ecográficamente, se caracterizan por ser pequeños nódulos con diámetros promedio de 3 cm, sólidos, no calcificados, 95% unilaterales, no asociados a ascitis (3,7,11). La tomografía axial computada (TAC) no presenta una elevada sensibilidad, sin embargo la evidencia de un aumento en el volumen ovárico puede llamar la atención (7).

Poco se conoce acerca del compromiso ganglionar en los pacientes con tumores estromales y de los cordones sexuales. Brown y cols (12), en su estudio retrospectivo determina el riesgo de metástasis linfática en 58 pacientes con tumores de Sertoli-Leydig llevadas a estadificación quirúrgica, sin encontrar ningún ganglio positivo. Igualmente Thrall y cols (8), no logran demostrar compromiso ganglionar entre 47 pacientes con tumor de Sertoli-Leydig, sometidas a linfadenectomía pélvica y para aórtica, que en términos de factores clínicos asociados a la supervivencia, plantean el tamaño tumoral como el principal predictor de supervivencia, sin evidencia de recurrencia en mujeres con lesiones menores a 7 cm.

El tratamiento primario estándar en este tipo de tumores, continúa siendo la cirugía. En una revisión retrospectiva llevada a cabo en Taiwán, en un periodo de 20 años se identificaron 23 pacientes con tumores de Sertoli-Leydig (2), donde se plantea la cistectomía o salpingo-ooforectomía unilateral ante deseo de fertilidad. También se ha planteado la histerectomía abdominal total con salpingo-ooforectomía bilateral ante la paridad satisfecha (6). En cualquiera de los dos escenarios, para lograr completar la estadificación quirúrgica, se debe realizar una exploración pélvica y abdominal, lavados, biopsias peritoneales, omentectomía y resección de cualquier otro tipo de lesión sospechosa (6).

La laparoscopia como abordaje quirúrgico usual en el manejo de este tipo de tumores no se ha logrado popularizar dada la naturaleza sólida de los mismos. Sin embargo, debe considerarse como la técnica más adecuada, al ser menos invasiva, con mejores resultados estéticos y recuperación rápida (6).

Shim y cols (4), reportan su experiencia de manejo laparoscópico en 28 pacientes con tumores no epiteliales de ovario, evaluando la posibilidad y seguridad de este abordaje. Describe la necesidad de una evaluación sistemática de la cavidad, con extracción del tumor a través del puerto de 10 mm con ayuda de endo-bolsas, y en solo un caso mano asistida dado el tamaño de la lesión. Se

describe como de 6,5 cm el tamaño promedio de las lesiones extraídas por laparoscopia con ruptura intraoperatoria del 17,9%. El tiempo promedio de cirugía fue 102 minutos, con un sangrado promedio de 100 cc, sin complicaciones intraoperatorias ni necesidad de laparotomía. El seguimiento medio que se le dio a estos paciente fue de 34,5 meses, sin muerte por la enfermedad y una sola recaída a cerebro y pulmón a los ocho meses del tratamiento.

La terapia adyuvante, no ha demostrado beneficio en la práctica clínica. No se ha logrado mostrar una diferencia significativa en términos de supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global, entre los pacientes que reciben o no adyuvancia, y el régimen óptimo aún permanece poco claro. Sin embargo, parece razonable el uso de quimioterapia basada en platino ante tumores metastásicos, de diferenciación intermedia, pobremente diferenciados o con patrón retiforme (3,9).

Las dos pacientes de este reporte, presentaron síndrome hiperandrogénico, de progresión lenta, y alteraciones del perfil hormonal, con elevación de los niveles de testosterona total y libre, e imágenes de lesiones anexiales sólidas, menores a 5 cm. Ambas fueron tratadas con cirugía mínimamente invasiva, por monopuerto, con exploración completa de la cavidad y sin identificación de enfermedad extra ovárica. Los hallazgos histopatológicos son compatibles con tumores virilizantes bien diferenciados diagnosticados en estadios tempranos, sin componente heterólogo ni retiforme, y sin indicación de terapia adyuvante. Durante el seguimiento hubo normalización de los niveles hormonales y desaparición progresiva de los signos clínicos de virilización. Hasta el momento ambas pacientes se encuentran vivas y libres de enfermedad.

CONCLUSIÓN

Se plantea la cirugía laparoscópica por monopuerto como alternativa de elección para el tratamiento de tumores virilizantes de ovario, como técnica menos invasiva, con mejores resultados estéticos, tiempos más cortos de recuperación y sin alteración del pronóstico oncológico.

REFERENCIAS

1. Nardo LG, Ray DW, Laing I, Williams C, McVey RJ, Seif MW. Ovarian Leydig cell tumor in a peri-menopausal woman with severe hyperandrogenism and virilization. *Gynecol Endocrinol* 2005;21(4):238-41.
2. Weng CS, Chen MY, Wang TY, Tsai HW, Hung YC, Yu KJ, et al. Sertoli-Leydig cell tumors of the ovary: a Taiwanese Gynecologic Oncology Group study. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2013;52(1):66-70.
3. Gui T, Cao D, Shen K, Yang J, Zhang Y, Yu Q, et al. A clinicopathological analysis of 40 cases of ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. *Gynecol Oncol* 2012;127(2):384-9.
4. Shim SH, Kim DY, Lee SW, Park JY, Kim JH, Kim YM, et al. Laparoscopic management of early-stage malignant nonepithelial ovarian tumors: surgical and survival outcomes. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23(2):249-55.
5. Persechini ML, Motton S, Leguevaque P, Donadille F, Escourrou G, Vierasu B, et al. Virilising ovarian tumour: a case associating a Sertoli-Leydig cell tumour and a Brenner tumour. *Gynecol Endocrinol* 2011;27(5):345-50.
6. Sigismondi C, Gadducci A, Lorusso D, Candiani M, Breda E, Raspagliesi F, et al. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. a retrospective MITO study. *Gynecol Oncol* 2012;125(3):673-6.
7. Juniarto AZ, Setiawati BA, Ediati A, van der Zwan YG, Looijenga LH, de Jong FH, et al. Virilization due to androgen hypersecretion in a patient with ovarian leydig cell tumor: diagnostic and psychosocial implications. *Acta Med Indones* 2013;45(2):130-5.
8. Thrall MM, Paley P, Pizer E, Garcia R, Goff BA. Patterns of spread and recurrence of sex cord-stromal tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 2011;122(2):242-5.
9. Grove A, Vestergaard V. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumor of intermediate grade with heterologous elements of rhabdomyosarcoma. A case report and a review of the literature. *Ann Diagn Pathol* 2006;10(5):288-93.
10. Young RH, Scully RE. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. A clinicopathological analysis of 207 cases. *Am J Surg Pathol* 1985;9(8):543-69.
11. Outwater EK, Marchetto B, Wagner BJ. Virilizing tumors of the ovary: imaging features. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15(5):365-71.
12. Brown J, Sood AK, Deavers MT, Milojevic L, Gershenson DM. Patterns of metastasis in sex cord-stromal tumors of the ovary: can routine staging lymphadenectomy be omitted? *Gynecol Oncol* 2009;113(1):86-90.

Casos Clínicos

Dispositivo intrauterino migrado a la cavidad abdominal con embarazo intrauterino no evolutivo: reporte de caso

Coral Bravo A.¹, Cristina Sánchez R.¹, María del Puerto García A.¹, Ana Pomares P.¹, Julio Segarra R.¹

¹Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Madrid, España.

RESUMEN

La migración de un dispositivo intrauterino a la cavidad abdominal es una complicación poco frecuente de este eficaz método contraceptivo, sin embargo debe sospecharse ante la imposibilidad de visualizar los hilos del dispositivo vía vaginal y la ausencia intrauterina del mismo por ecografía. Si bien la migración abdominal puede ser asintomática, algunos casos pueden producir clínica de severidad variable incluyendo dolor abdominal y complicaciones derivadas de la formación de adherencias o la perforación de vísceras pélvicas y abdominales. Su detección intraabdominal debe sospecharse en primer lugar por ecografía y confirmarse mediante radiología simple de abdomen. Una vez localizado el dispositivo migrado, se recomienda su extracción inmediata, incluso en casos asintomáticos, con el fin de evitar las complicaciones derivadas de su desplazamiento. La laparoscopia será de primera elección en estos casos para la extracción. Presentamos un caso de migración intraabdominal de dispositivo intrauterino concurrente a un embarazo intrauterino no evolutivo.

PALABRAS CLAVE: *Dispositivo intrauterino, perforación uterina, migración de dispositivo intrauterino, laparoscopia*

SUMMARY

Migration of an intrauterine device to the abdominal cavity is a rare complication of this effective contraceptive method, however, it must be suspected upon the inability to visualize the wires vaginally and the absence of intrauterine device by ultrasound. While its abdominal migration can be asymptomatic, some cases may produce variable clinical severity including abdominal pain and complications resulting from the formation of adhesions or perforation of pelvic and abdominal viscera. Its intraabdominal detection should be suspected first by ultrasound and confirmed by plain abdominal X-ray. Once the migrated device is located, immediate removal is recommended, even in asymptomatic cases, in order to avoid complications arising from its displacement. Laparoscopy will be the first choice in these cases for extraction. We report a case of intraabdominal migration of intrauterine device concurrent with a non-evolutive intrauterine pregnancy.

KEY WORDS: *Intrauterine device, uterine perforation, intrauterine device migration, laparoscopy*

INTRODUCCIÓN

El dispositivo intrauterino (DIU) representa uno de los métodos anticonceptivos de uso más común en todo el mundo, con altas tasas de eficacia contraceptiva situadas entre 98-99% (1).

A pesar de su eficacia, su uso no está exento de complicaciones. Las más frecuentes están relacionadas con su malposición, como son la expulsión del dispositivo, el desplazamiento y la perforación uterina. Se estima que hasta un 10% de los DIUs pueden expulsarse vía vaginal especialmente en mujeres que padecen menorragias o en periodo posparto (1). El desplazamiento ocurre hasta en un 25% de las ocasiones y se relaciona fundamentalmente con las menorragias y las anomalías morfológicas uterinas (2). La complicación más severa durante su inserción es la perforación uterina, que se estima ocurre en 1-13/1000 procedimientos (3). Esa complicación puede pasar inadvertida y ser asintomática o bien cursar con síntomas agudos posprocedimiento o a largo plazo. En los casos inadvertidos existe la posibilidad de migración del dispositivo a otras localizaciones intrabdominales o pélvicas en las que puede cursar con complicaciones de severidad variable (4). La malposición del DIU a su vez limita su eficacia contraceptiva pudiendo dar lugar a embarazos no deseados.

El diagnóstico certero y precoz de la migración del DIU es necesario para minimizar las complicaciones, proporcionar un tratamiento mínimamente invasivo y evitar gestaciones no deseadas.

Presentamos un caso de extracción laparoscópica de un DIU localizado en la cavidad abdominal, concurrente con un embarazo intrauterino no evolutivo.

Caso clínico

Mujer de 34 años atendida en urgencias por dolor abdominal en el contexto de un test de embarazo positivo. En su historia obstétrica destacaban 6 gestaciones con resultado de 3 partos y 3 abortos. Refería ser portadora de un DIU con cobre (T-380A) desde hacía un año cuya inserción transcurrió sin incidencias y presentaba en el momento de su ingreso una amenorrea de 8 semanas.

La exploración física reveló un útero aumentado de tamaño concordante con la amenorrea, escaso sangrado vaginal, imposibilidad de visualizar los guías del DIU y dolor hipogástrico a la palpación, sin signos de irritación peritoneal. La exploración ecográfica mostraba un saco gestacional intrauterino bien implantado de 20 mm, sin estructuras embrionarias. Los ovarios presentaban ecoestructura normal, sin embargo, en la región anexial izquierda se observaba una estructura lineal hiperrefringente que sugería la presencia de un DIU intraabdominal desplazado de su posición normal (Figura 1A). Una placa simple de abdomen confirmó los hallazgos (Figura 1B).

Ante los hallazgos clínicos y radiológicos la paciente ingresa con el diagnóstico de gestación anembrionada y DIU migrado a cavidad abdominal. Durante el ingreso se realiza un legrado obstétrico evacuador sobre la gestación no evolutiva y una laparoscopia con el fin de retirar el DIU. Durante el procedimiento quirúrgico se visualizan con facilidad los hilos del DIU y el propio dispositivo englobados en el espesor de un tejido adherencial comprendido entre el ligamento ancho izquierdo, la trompa izquierda y el recto-sigma, por lo que se procede a su extracción (Figura 2), evolucionando la paciente favorablemente tras la intervención.



Figura 1. Imágenes ecográfica (A) y por radiografía simple abdominal (B) de la localización extrauterina del DIU (flecha) en la cavidad abdominal. (OI: ovario izquierdo).



Figura 2. Imágenes intraoperatorias de la extracción laparoscópica del DIU. A) localización de los hilos y vástago del DIU en un repliegue formado por adherencias entre el ligamento ancho izquierdo y el rectosigma. B) Extracción completa del DIU mediante pinzas de agarre.

El resultado del estudio histológico de los restos abortivos confirmó la ausencia de embrión en los mismos y la presencia de estructuras vellositarias de aspecto normal.

DISCUSIÓN

Presentamos el caso clínico de una paciente diagnosticada de migración de DIU a la cavidad abdominal concurrente con un embarazo intrauterino, a la que se practica cirugía laparoscópica para la remoción del dispositivo.

El desplazamiento de un DIU desde su posición intrauterina a una localización extrauterina en la cavidad abdominal es una complicación poco frecuente y puede ser el resultado de una perforación uterina inadvertida durante su colocación (3,5). Ésta debe sospecharse en pacientes con dolor agudo e imposibilidad de visualizar los hilos tras la inserción del dispositivo. Se consideran factores de riesgo de perforación uterina su inserción en mujeres con lactancia materna, en los 6 primeros meses tras el parto, la presencia de alteraciones uterinas, la inexperiencia del operador y la dificultad en su inserción (3,5). La cesárea anterior no parece incrementar el riesgo de perforación uterina durante su inserción aunque se han descrito algunos casos (6). De hecho, la inserción de un DIU a través del punto de incisión inmediatamente después del parto por cesárea ha demostrado tener significativamente menores complicaciones que la inserción vaginal posparto (7).

La presencia de un DIU intraperitoneal puede ser asintomática, sin embargo, existe el riesgo de que penetre en el interior de vísceras abdominales próximas como la vejiga o el intestino, generando complicaciones más severas hasta en un 15%

de los casos (3,4). Una mayoría de pacientes con DIUs migrados a cavidad abdominal cursan de forma asintomática produciéndose el diagnóstico incidental ante la ausencia de visualización de los hilos en vagina, la detección de un embarazo o la realización de pruebas de imagen por otras causas (8).

Con frecuencia, el DIU se encuentra libre en la cavidad abdominal o en la pelvis, no obstante puede generar adherencias con el aparato genital, la vejiga, el intestino y el omento (9). En estos casos la migración del DIU se puede asociar preferentemente a dolor pélvico o abdominal crónico, a infertilidad y a la perforación de vísceras adyacentes (4,10).

Se han descrito en la literatura múltiples casos de localización vesical del DIU siendo responsable de síntomas urinarios (hematuria, disuria), fístulas vesicouterinas y formación de cálculos (11,12). Igualmente se han descrito casos de DIU migrado con afectación del colon o de intestino delgado lo que puede desembocar en fístulas, hemorragias, abscesos y casos de peritonitis (4,13).

En nuestro caso, no fue posible determinar si la sintomatología dolorosa de la paciente era resultado de la migración del DIU o si tenía relación con la interrupción del embarazo.

El diagnóstico de un DIU migrado puede realizarse mediante ecografía, histeroscopia y placas de abdomen convencionales en proyección anteroposterior y lateral, sin embargo, por su disponibilidad e inocuidad la ecografía es una herramienta de gran utilidad que debe ser empleada en primer lugar (14). En nuestro caso, la visualización ectópica del DIU se realizó gracias a ecografía vaginal.

Los DIUs más comúnmente utilizados pertenecen a dos tipos: el DIU con cobre y el DIU liberador de levonorgestrel. Si bien su morfología puede

ser similar, sus características radiológicas varían. El DIU con cobre a la ecografía es radio opaco e hiperecogénico, mientras que el segundo contiene sulfato de bario, que si bien es radio opaco, no se visualiza tan claramente por ecografía (14). Esta distinción deberá tenerse en cuenta en caso de una migración ectópica de estos dispositivos, ya que afecta a la sensibilidad de las pruebas diagnósticas.

Otras modalidades de imagen como la tomografía computarizada (TAC) se reservan para el diagnóstico de complicaciones, como la presencia de perforación orgánica, obstrucción intestinal, abscesos, u otras (8,14). La resonancia magnética (RM) no se emplea de forma habitual para la evaluación de los DIUs, no obstante pueden visualizarse de forma segura con equipos de 1,5-T y 3,0-T (15).

El tratamiento de la migración intraabdominal de un DIU consiste en la extracción quirúrgica del dispositivo por laparoscopia o laparotomía debido al potencial riesgo de lesión de órganos intraabdominales (16). La Organización Mundial de la Salud recomienda la remoción del DIU migrado tan pronto como sea posible, aún en pacientes asintomáticas e independientemente del tipo y su localización, debido a su potencial para la formación de adherencias, así como otras complicaciones (16). No obstante, algunos autores sugieren que es posible el manejo conservador en pacientes asintomáticas bajo ciertas premisas (5).

La laparoscopia es preferible a la cirugía abierta ya que comporta un procedimiento menos invasivo, sin embargo, la laparotomía puede ser necesaria cuando se detectan complicaciones intraabdominales. Un estudio realizado en 2012 evaluó 129 casos de extracción quirúrgica electiva de DIUs migrados a la cavidad abdominal. Los hallazgos sugieren, que en dicha situación, el 93% de los procedimientos quirúrgicos se abordaron vía laparoscópica con una tasa de reconversión a laparotomía del 22,5% influenciada por la localización común abdominopélvica del dispositivo (17). En un escaso porcentaje de casos descritos se precisó la utilización de fluoroscopia durante la cirugía para la localización del dispositivo o bien se complementó el abordaje laparoscópico mediante cistoscopia o colonoscopia para descartar lesiones en órganos adyacentes (18,19).

La ubicación intramiometrial del DIU permite extraerlo mediante histeroscopia diagnóstica con las ventajas de ser un procedimiento ambulatorio que no precisa anestesia (20). Sin embargo, en caso de que haya traspasado la serosa o se encuentre embebido en estructuras peritoneales, sería preferible el abordaje abdominal (20). Ocasionalmente, la ubicación del DIU en la luz de vísceras huecas, como el colon o la vejiga, puede hacer necesaria su extracción mediante colonoscopia o cistoscopia (20).

La prevención de este tipo de complicaciones asociadas al uso del DIU como método contraceptivo incluye el conocimiento correcto de la técnica de inserción, así como de las posibles condiciones que afectan al útero (útero puerperal, retroversión, miomas). Es recomendable la comprobación ecográfica del DIU en su posición intrauterina después de la inserción del mismo, ya sea de forma inmediata o diferida. En casos que pudieran suponer dificultades técnicas como la presencia de miomas uterinos, sería posible igualmente su colocación ecoguiada para facilitar su correcta inserción y evitar perforaciones.

CONCLUSIÓN

En mujeres con el antecedente de inserción de un DIU, independientemente del tiempo transcurrido, si no existe constancia de su retiro, es recomendable realizar técnicas de imagen para demostrar su ubicación y descartar una posible migración del dispositivo a la cavidad abdominal u órganos vecinos, y programar su retiro independiente del tipo de dispositivo intrauterino o ausencia de síntomas.

REFERENCIAS

1. Sivin I, Schmidt F. Effectiveness of IUDs: a review. *Contraception* 1987;36(1):55-84.
2. Thonneau P, Goulard H, Goyaux N. Risk factors for intrauterine device failure: a review. *Contraception* 2001;64(1):33-6.
3. Harrison-Woolrych M, Ashton J, Coulter D. Uterine perforation on intrauterine device insertion: is the incidence higher than previously reported? *Contraception* 2003;67(1):53-6.
4. Romero S, Motta E, Juárez AA. Perforación uterina y de rectosigmoideos por dispositivo intrauterino, presentación de un caso con revisión de la literatura. *Gac Méd Méx* 2003;139(1):73-6.
5. Markovitch O, Klein Z, Gidoni Y, Holzinger M, Beyth Y. Extrauterine mislocated IUD: is surgical removal mandatory? *Contraception* 2002;66(2):105-8.
6. Parikh V, Gandhi AS. Safety of copper T as contraceptive after caesarean section. *J Indian Med Assoc* 1989;87(5):113-5.
7. O'Hanley K, Huber DH. Postpartum IUDs: keys for success. *Contraception* 1992;45(4):351-61.
8. Mejía J, López JE, Aldana N, Ruiz TI, Massaro M. Dispositivos intrauterinos penetrados y migrados: Hallazgos en tomografía computarizada. *Rev Colomb Radiol* 2011;22(3):3263-71.
9. Zakin D, Stern WZ, Rosenblatt R. Complete and partial uterine perforation and embedding following insertion of intrauterine devices. II. Diagnostic methods, prevention, and management. *Obstet Gynecol Surv* 1981;36(8):401-17.
10. Zarhi J, Schwarze JE, Vacca F, Jarzún J, Montecinos F. Manejo laparoscópico de dispositivo intrauterino

- migrado a trompa de Falopio con hidrosálpinx secundario. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2007;72(5):342-5.
11. Ceballos S, Sotelo P. Caso inusual de un dispositivo intrauterino migrado a vejiga con cistolitiasis secundaria. *Rev Mex Urol* 2007;67(3):184-7.
 12. Zarhi J, Vacca F, Sanhueza P, Díaz J, Riffo R. Manejo laparoscópico de dispositivo intrauterino incrustado en pared vesical con litiasis vesical secundaria. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2009;74(1):42-6.
 13. Ozgun MT, Batukan C, Serin IS, Ozcelik B, Basbug M, Dolanbay M. Surgical management of intra-abdominal mislocated intrauterine devices. *Contraception* 2007;75(2):96-100.
 14. Boortz HE, Margolis DJ, Ragavendra N, Patel MK, Kadell BM. Migration of intrauterine devices: radiologic findings and implications for patient care. *Radiographics* 2012;32(2):335-52.
 15. Ziemann M, Kanal E. Copper T 380A IUD and magnetic resonance imaging. *Contraception* 2007;75(2):93-5.
 16. Mechanism of action, safety and efficacy of intrauterine devices. Report of a WHO Scientific Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1987;753:1-91.
 17. Mosley FR, Shahi N, Kurer MA. Elective surgical removal of migrated intrauterine contraceptive devices from within the peritoneal cavity: a comparison between open and laparoscopic removal. *JLS* 2012;16(2):236-41.
 18. Balci O, Mahmoud AS, Capar M, Colakoglu MC. Diagnosis and management of intra-abdominal, mislocated intrauterine devices. *Arch Gynecol Obstet* 2010;281(6):1019-22.
 19. Velázquez J, Vilchis P, Nevarez R, Kably A. Perforación uterina y del yeyuno causada por un dispositivo intrauterino. *Ginecol Obstet Mex* 2006;74(8):435-8.
 20. Subramanian V, Athanasias P, Datta S, Anjum A, Croucher C. Surgical options for the retrieval of a migrated intrauterine contraceptive device. *J Surg Case Rep* 2013;2013(9). pii: rjt072. doi: 10.1093/jscr/rjt072.
-

Artículo de Revisión

Mutaciones del gen RAD51 en el cáncer familiar de ovario: revisión de la literatura

Alexandra Madariaga L.¹, Daniel E. Sanabria S.², Luz Dary Gutiérrez C.^a

¹Residente, Programa de Ginecología Oncológica, Hospital de San José. ²Ginecólogo Oncólogo, Hospital de San José. Bogotá, Colombia.

^aBacterióloga Genetista, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Departamento de Genética.

RESUMEN

Antecedentes: En los últimos 15 años, el carcinoma familiar de ovario, ha sido atribuido en su mayoría a mutaciones en BRCA 1 y 2. Sin embargo, aproximadamente el 25% de los nuevos casos se asocian a mutaciones aisladas de genes implicados en el mecanismo de reparación del ADN por recombinación homóloga. Mutaciones monoalélicas de RAD51 han sido identificadas en pacientes con historia de carcinoma mama y ovario, tamizaje negativo para BRCA 1 y 2, y por lo menos con un caso de carcinoma de ovario en el linaje. **Objetivo:** Describir las mutaciones en el complejo RAD51 con el fin de identificar su papel en el cáncer de ovario familiar. **Método:** Se realizó una búsqueda de la literatura en bases de datos de los últimos 10 años con los siguientes términos MeSH: "RAD51", "ovarian cancer", "ovarian neoplasm", "family ovarian cancer". **Resultados:** Se encontró una prevalencia de la mutación en genes del complejo RAD51 que varía entre 0,2% y 2,5%, según la etnia estudiada, siendo una de las causas de tumores serosos de ovario de alto grado en mujeres entre los 57 y 60 años. **Conclusión:** Mutaciones de RAD51 en pacientes negativas para mutaciones de BRCA 1 y 2, se asocian al síndrome familiar mama-ovario, con un aumento del riesgo para carcinoma de ovario, pero sin modificaciones para el carcinoma de mama.

PALABRAS CLAVE: *RAD51, cáncer de ovario, neoplasia ovárica, cáncer familiar de ovario*

SUMMARY

Background: In the last fifteen years, familiar ovarian carcinoma has been related to BRCA 1 and 2 mutations. However, 25% of new cases of ovarian neoplasm are explained by isolated genes involved in the mechanism of homologous recombination. Patients with family history of ovarian and breast carcinoma, negative for BRCA mutations and at least with one case of invasive ovarian carcinoma have been identify with monoallelic mutations in RAD51. **Objective:** To describe mutations on RAD51 complex, in order to identify its role in familiar ovarian cancer. **Methodology:** A systematic review of the literature of the last ten years involving the main data bases and using the following MeSH terms: "RAD51", "ovarian cancer", "ovarian neoplasm", "family ovarian cancer". **Results:** Prevalence reported for RAD51 mutation is between 0.2 and 2.5%, associated with the ethnicity of the population involved. Also is considered a cause for high grade serous ovarian carcinoma in women between 57 and 60 years old. RAD51C and RAD51D germ line mutations are related to ovarian-breast hereditary syndrome, in negative population for BRCA 1 and 2 mutations. **Conclusion:** Patients with RAD51 mutations, negative for BRCA mutation are associated with ovarian-breast cancer syndrome increasing the risk just for ovarian cancer.

KEY WORDS: *RAD51, ovarian cancer, ovarian neoplasm, familiar ovarian cancer*

INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario se considera responsable de aproximadamente el 6% de todos los cánceres femeninos. Corresponde al 27% de las neoplasias ginecológicas, y al 53% de las muertes femeninas por cáncer (1). En el 2012, la Sociedad Americana de Cáncer reportó 22.280 nuevos casos, y 15.500 muertes por carcinoma de ovario, convirtiéndolo en el cáncer ginecológico más letal (1-3). Mientras que la población general tiene un riesgo durante toda la vida del 1,6% de desarrollar cáncer de ovario (4,5), tener uno o dos familiares en primer grado con este diagnóstico, aumenta el riesgo a un 5 y 7% respectivamente (6-8).

Se creía que por lo menos el 10% de los carcinomas de ovario se asociaban a síndromes hereditarios, atribuidos casi en su mayoría a mutaciones de BRCA 1 y 2. El riesgo estimado para desarrollar cáncer de ovario de alto grado a los 70 años es de 37% para mutaciones de BRCA 1 y de 21% para BRCA 2 (9,10). Sin embargo datos recientes reportan que por lo menos el 25% de los nuevos casos de carcinoma de ovario, se asocian a mutaciones de genes aislados reparadores del ADN: BARD1, BRIP1, CHEK2, MRE11, MSH6, NBN, PALB2, RAD 50, RAD51C(11) y TP53 (7,12).

La recombinación homóloga se considera un proceso celular fundamental, encargado de reparar las rupturas de la doble cadena del ADN (13). La disfunción de este mecanismo, desencadena inestabilidad genómica, llevando a la translocación cromosómica, deleción, amplificación o pérdida de la heterocigocidad, convirtiéndose en un factor de susceptibilidad para el desarrollo del cáncer (14,15).

El complejo RAD51 está formado por cinco proteínas (RAD51B, RAD51C, RAD51D, XRCC2 y XRCC3), las cuales se ensamblan en polímeros que envuelven las hebras de ADN, en los puntos de ruptura, convirtiéndose en un transductor de la señalización del daño celular, catalizando el apareamiento con la hebra homóloga de ADN (13,15). Adicionalmente, se describe como un activador de los puntos de chequeo celular, fosforilando CHEK2 y frenando el ciclo celular en respuesta a daños del ADN (15-17).

Los niveles de expresión del gen juegan un papel central en la regulación de la recombinación homóloga. Mutaciones que reducen su actividad, aumentan la sensibilidad al daño de la doble cadena de ADN, reduciendo las tasas de reparación y aumentando la inestabilidad genómica (15,18). Igualmente, se han descrito alteraciones en la concentración de RAD51, desencadenantes de resistencia a la quimio-radioterapia en los tumores de ovario de alto grado (18). Las mutaciones monoalélicas de la línea germinal de RAD51, se han visto implicadas en el desarrollo de cáncer familiar de ovario, en pacientes con tamizaje previo negativo para BRCA 1 y 2 (11,18).

RAD51 ha sido postulado como blanco molecular orientado a la detección temprana del carcinoma de ovario, por lo tanto es necesario revisar la evidencia en la literatura universal respecto a su asociación con la aparición de cáncer familiar de ovario, con el fin de soportar la necesidad de realizar estudios de intervención en nuestra población.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión de la literatura registrada en las principales bases de datos; PUBMED, EMBASE, OVID, Lilacs, con los siguientes términos MeSH: "RAD51", "ovarian cancer", "ovarian neoplasm", "family ovarian cancer", la cual se limitó a los artículos que describen mutaciones en humanos, de los últimos 10 años, en inglés y español. Adicionalmente se realizó una búsqueda manual de los artículos relevantes no encontrados durante la búsqueda inicial, pero referidos por su importancia en los artículos principales.

De los 112 artículos arrojados, 6 fueron seleccionados al mostrar la relación entre mutaciones aisladas de RAD51 y el desarrollo de cáncer de ovario, en mujeres con antecedente familiar de carcinomas ovario y/o mama pero sin mutación de BRCA 1 y 2.

En total 17 artículos fueron incluidos y analizados posteriormente en su calidad por medio de la herramienta SIGN para estudios de cohorte y casos y controles. Como resultado de dicha evaluación, dos fueron clasificados como de alta calidad y quince de calidad aceptable. Los resultados de la estrategia de búsqueda pueden verse en la Figura 1.

RESULTADOS

Las características de los estudios incluidos dentro de la presente revisión pueden verse en la Tabla I. A continuación se presentan los resultados acorde con tópicos como, frecuencia de la mutación, característicos de la población estudiada, tipos de mutaciones encontradas, y cánceres relacionados con la mutación.

Frecuencia de mutaciones en línea germinal de RAD51 en el cáncer familiar de ovario. La tasa de mutación reportada para RAD51C en familias con historia de carcinoma mama y ovario varía entre 0,2% (19) y 2,5% (20), mientras que para RAD51D se encuentran entre 0,6% (21) y 2,9% (22).

En los estudios de alta calidad, Peltari y cols posiciona a RAD51C como gen de susceptibilidad para cáncer de ovario; concluyen que la asociación de la mutación en familias con historia de cáncer mama/ovario, se debe a un aumento del riesgo para cáncer de ovario, mas no para el cáncer de mama. Evaluaron 277 pacientes con cáncer familiar de mama/ovario, donde reportan la mutación en el 2% de las familias con cáncer mama/ovario (23).

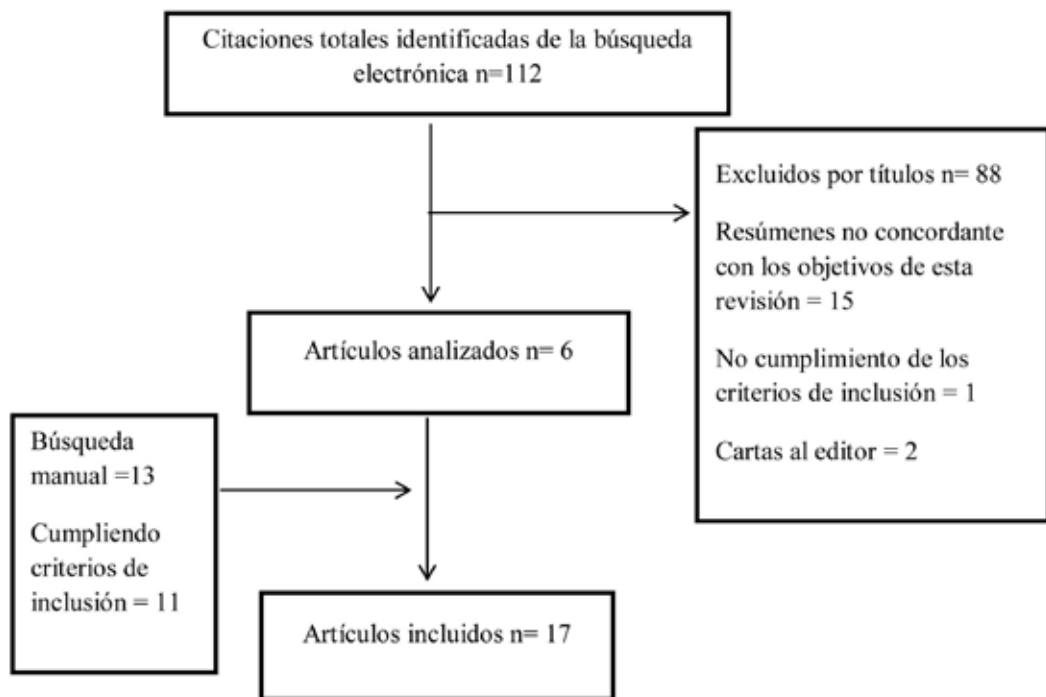


Figura 1. Diagrama de resultados identificados para la revisión.

Tabla I
CARACTERÍSTICAS DE LOS ARTÍCULOS INCLUIDOS EN LA REVISIÓN

Gen	Carcinoma de ovario	Carcinoma de mama	Carcinoma de ovario y mama	Tipo de tumores
[22]RAD51D	5/707	2/2015	3/105	CM: Ductal, CO: Seroso
[21]RAD51D	RR 6.3; IC 95% 2.86-13.8	RR 1.32; IC95% 0.59-2.96	Sin información	CO: serosos/endometroide. CM: ductal/medular
[34]RAD51D	1%	0%	0.83%	CO: seroso/endometroide
[33]RAD51C	Sin información	Sin información	1/147 (1/35; 2.9%)	Sin información
[11]RAD51C	Sin información	Sin información	1.3%	CM: ductal, CO: serosos/endometroide
[28]RAD51	Sin información	Sin información	Sin información	Sin información
[32]RAD51C	0.6%	Sin información	Sin información	CO: seroso-papilar
[19]RAD51C	Sin información	Sin información	Sin información	Sin información
[20]RAD51C	Sin información	Sin información	Tasa de mutación 2.5%	CO: seroso/endometroide
[24]RAD51C	157 con HF de CM	35 con HF de Ca ovario/mama	Sin información	Sin información

CONTINUACION TABLA I

Gen	Carcinoma de ovario	Carcinoma de mama	Carcinoma de ovario y mama	Tipo de tumores
[31]RAD51C	1/438 con HF de CM	1.3%; 4/300,	Sin información	CO: Serosos de alto grado, CM: ductal
[30]RAD51C	Sin información	2/34	Sin información	CM: Ductal, CO: seroso papilar
[27]RAD51C	Sin información	Sin información	Sin información	Sin relación
[23]RAD51C	CM familiar 0.2% VS. 0.1% CM aislado	1%. Prevalencia global para CO 1.4%, OR 9.37 (1,87-46.4; P=0.004), Mutaciones ante HF 25%, OR 33.8 (5.15-221; P=0.05)	Familias de alto riesgo:OR 13.59 (1.89-97.6; P=0.026), CO familiar aislado OR 213 (25.6-1769; P=0.033)	CM: ductal/lobular. CO: serosos/endo-metroide
[29]RAD51D	Sin información	1/51 (HF \geq 2 casos), 1/124 (HF de 1 caso)	Sin información	CM: ductal, CO: células claras, seroso de alto grado
[26]RAD51C	Sin información	Sin información	Sin información	Sin información
[25]RAD51C	Sin información	Sin información	Sin información	Sin información

CO: Carcinoma de ovario. CM: Carcinoma mamario. HF: Historia familiar.

Por otro lado, Lu y cols en el 2012, reportan un estudio de cohorte, donde se analizan los resultados del análisis mutacional de RAD51C en 192 familias con alto riesgo de carcinoma mama y/u ovario; este estudio no logró identificar ninguna mutación, atribuyendo este resultado al número limitado de familias con cáncer de mama y ovario (n=35) (24).

Para los artículos de calidad aceptable, cuatro no mostraron una relación directa entre la mutación del gen y la enfermedad (25-28), los restantes encontraron mutaciones en las familias con carcinoma de mama y ovario, pero no en los casos exclusivos de carcinoma de mama (11,19-22,29-34), relacionando la presencia de mutaciones en los casos con historia familiar de por lo menos un caso de carcinoma de ovario: OR: 13,59; IC95% 1,89-97,6; p=0,026 en los casos de cáncer familiar de mama y ovario, y OR: 213; IC95% 25,6-1769; p=0,0002 en casos de cáncer familiar de ovario en ausencia de cáncer de mama (23).

Todos los estudios para RAD51D, de calidad aceptable, postulan a este gen como factor asociado al carcinoma de ovario. Loveday y cols, lograron mostrar que las mutaciones de RAD51D, pueden llegar aumentar hasta 6 veces el riesgo de carcinoma de ovario (RR 6,3; IC95% 2,86-13,85), sin

afectar, o con un aumento muy sutil en el riesgo de cáncer de mama (RR 1,32; IC95% 0,59-2,96) (21).

Caracterización de la población estudiada. Los 17 artículos incluidos y revisados, incluyeron poblaciones de diversas etnias; Finlandia (22,23,28,33), Estados Unidos (24,27,30,34), España(19,31), Reino Unido (21), Alemania (11), Australia (32), Francia (20), Israel (26), Canadá, Bélgica y Países bajos (25). Esta diversidad poblacional, se plantea como la causa principal del amplio rango de prevalencias reportada.

De la población con diagnóstico de cáncer de ovario con mutaciones en RAD51, se reporta una edad media de diagnóstico para cáncer de mama y ovario de 48,9 años (rango: 40-60,1 años) y 56 años (rango: 46-67,5 años), respectivamente. Respecto a los tipos histológicos más comunes se reporta en mama el carcinoma ductal infiltrante, y en ovario el carcinoma seroso papilar de alto grado, el endometroide, y el de células claras. Wickramanyake y cols reportan inclusive un caso de carcinomas sincrónicos endometrioides de ovario y endometrio (34).

Mutaciones más frecuentes en RAD51 que confieren susceptibilidad para el desarrollo de cáncer de ovario familiar (Tabla II). Las mutaciones más comunes de la línea germinal de

RAD51 asociadas a carcinoma familiar de ovario son de tipo, corte y empalme, corrimiento del marco de lectura y sin sentido, las cuales generan proteínas truncadas. Se postula RAD51 como gen de susceptibilidad para cáncer de ovario de penetrancia moderada-alta ante antecedente familiar de la enfermedad (21,22).

Meindly cols en el 2010, publica las primeras 6 mutaciones más comunes, marcando la posible relación de la mutación de RAD51C con el síndrome familiar mama/ovario. Las 6 mutaciones patógenas reportadas en este estudio son: 224_225insA, 525_526insC, 145+1G>T, 904+5G>T, G125V, L138F (11).

Tabla II
MUTACIONES Y POLIMORFISMOS REPORTADOS EN LOS ARTÍCULOS INCLUIDOS

Gen	Tipo de mutación	Mutación	Polimorfismo
RAD51D [22]	Corte y empalme	c.576+1G>A	rs28363258, C.82+128C>T, rs9901455, p.Ser78Ser, rs4796033. p.Arg165Gln, rs45496096, C.567+53C>T
RAD51D [21]	Cambios en el marco de lectura por delección o inserción, sin sentido, corte y empalme.	c.363delA, , c.803G>A; p.Trp268X, c.556C>T; p.Arg186X , c.480+1G>A, c.345G>C; p.Gln115Hisc, c.757C>T; p.Arg253X c.270_271dupTA	rs9901455, p.Ser78Ser, rs4796033, p.Arg165Gln, rs28363284, p.Glu233Gly
RAD51D [34]	Sin sentido, cambios en el marco de lectura, corte y empalme	c.580delA, p.T194L_fsX6, (Chr17:33,430,560) c.694C>T, p.R232X, (chr17:33,430,296) c.131_144+24del38^, p.V28G_fsX21, (chr17:33,446,115)	c.26G>C, p.C9S, (chr17:33,446,607), c.137C>G, p.S46C, (chr17:33,446,137), c.620C>T, p.S207L, (chr17:33,430,520), c.715C>T, p.R239W, (chr17:33,430,317), c.932T>A, p.I311N, (chr17:33,428,027)
RAD51C [33]	Cambios en el marco de lectura	c.-13_14del27, c.774delT	No polimorfismo
RAD51C [11]	Inserción, cambios en el marco de lectura, sentido erróneo	224_225insA, 525_526insC, 145+1G>T, 904+5G>T , G125V, L138F	No polimorfismo
RAD51C [32]	Sin sentido Cambios en el marco de lectura.	c.397C>T, p.Gln133X, c.68_72 dup, p.Val25CysfsX3 p.Gly162Glu, p.Gln178Pro, p.Gly264Ser, p.Thr287Ala	No polimorfismo
RAD51C [19]	Cambios en el marco de lectura	c c.774delT, p.Arg258fs	c.904+34T>C. c.859A>G, p.Thr287Ala

CONTINUACION TABLA II

Gen	Tipo de mutación	Mutación	Polimorfismo
RAD51C [20]	Sin sentido, corte y empalme	c.577C>T , p.Arg193X, c.965+5A>G, p.Glu303TrpfsX41, c.905-2A>C, p.Glu303TrpfsX41	rs12946397, c.1-26C>T, rs61758784, c.376G>A, rs28363317, c.859A>G, rs28363318, c.904+34T>C
RAD51C [31]	Sentido erróneo, proteína truncada	c.414G.C; p.Leu138Phe, c.774delT; p.Arg258fs, c.404G.A, p.Cys135Tyr, c.428A.G, p.Gln143Arg, c.656T.C, p.Leu219Ser	No polimorfismo
RAD51C [30]	Sentido erróneo (variantes no patogénicas)	G513D, R214C	T287A, A126T
RAD51C [23]	Proteína truncada, corte y empalme	c.93delG, c.837+1G>A	c.-26C.T 175, c.93delG 275, c.790G>A, c.837+1G>A, rs12946397 c.859A>G, rs28363317.c.904+34T>C, rs28363318
RAD51D [29]	Sin sentido, sustitución en intrón, creación de sitio aceptor, sinónima	p.Arg186X, c.556C>T	p.Cys119Arg, c.355T>C, p.Gly265Arg, c.793G>A, c.83- 26A>G (intron 1), r.145_263del;p.Ala49SerfsX2, p.Ser78Ser, c.234C4T, rs9901455, p.Arg165Gln, c.494G4A, rs4796033, p.Glu233Gly, c.698A4G, rs28363284

Peltari y cols reportan para el gen RAD51 la mutación c.576+1G>A en el 2,9% de las pacientes con historia familiar de cáncer de mama/ovario (OR 37,82; IC95% 3,90-366,91; p=0,0016), y entre los pacientes con historia personal o familiar de cáncer de ovario (OR 9,16; IC95% 1,07-78,56; p=0,024), pero con frecuencias de la mutación entre pacientes con casos de carcinoma de mama similares a la de la población control (0,1% vs. 0,05%; p=1) (22).

Vuorela y cols en 2011, reportan dos mutaciones con características patogénicas en el gen RAD51C: la mutación c.-13_14del27 en un caso de cáncer de seno familiar y la mutación c.774delT en un caso de cáncer de ovario aislado, lo que confirma a este gen como un factor de susceptibilidad para el desarrollo de cáncer de ovario y mama, sin embargo debido a la baja frecuencia y los reportes

de la mutación c.774delT esta variante podría tener un efecto fundador en la población estudiada (33).

Otros cánceres encontrados en familias con mutaciones en RAD51. Nueve de los diecisiete estudios incluidos, reportan carcinomas diferentes al de mama y/u ovario presentes en familias portadoras de mutaciones en genes del complejo RAD51 (11,19-21,23,29,31-33), uno descarta la asociación entre mutaciones a otro tipo de cáncer (22), los restantes, no aportan información (24-28,30,34). Entre las neoplasias encontradas se incluyen: carcinoma colo-rectal, pulmón, próstata, linfoma no Hodgkin, riñón, páncreas, primario desconocido, laringe, sistema nervioso central, endometrio, leucemia, hígado, melanoma, y lengua. Es importante resaltar que el carácter patogénico de la mutación ante estos cánceres es desconocido.

DISCUSIÓN

En los últimos 15 años, el carcinoma familiar de ovario, ha sido atribuido en su mayoría a mutaciones en los genes de susceptibilidad para el carcinoma mama/ovario, BRCA 1 y 2 (5), documentándose mutaciones en un 13-15% en casos de carcinomas invasores (5,7). Recientemente RAD51C y RAD51D, quienes comparten con BRCA 1 y 2, un papel fundamental en el mecanismo de reparación del ADN por recombinación homóloga, han sido postulados como genes asociados al carcinoma familiar de ovario (5).

Acorde a los estudios que muestran la asociación entre la mutación y el carcinoma familiar de ovario, se encuentran 8 estudios de casos y controles y 4 estudios de cohortes, solo uno de estos de alta calidad.

Se concluye que las mutaciones de RAD51C han sido reportadas en el 1,3% de familias alemanas negativas para mutaciones de BRCA, con síndrome familiar de cáncer mama/ovario, sin reportarse relación de la mutación en familias con casos exclusivos de cáncer de mama (11,23,35).

Se considera de importancia, al igual que para las mutaciones de BRCA 1 y 2, la influencia del grupo étnico en la prevalencia y distribución de las mutaciones de RAD51, reportándose por lo tanto, intervalos amplios de prevalencia entre las poblaciones incluidas y mutaciones con posible efecto fundador en el gen RAD 51C en poblaciones de descendencia sueca descritas por Vuorela, Romero y Osorio: c.774delT (p.Arg258fs), p.Leu138Phe; y de RAD51D citadas por Osher y Loveday: p.Arg186X (c.556C>T), en población británica.

RAD51D y RAD51C se pueden postular, como genes de susceptibilidad para carcinoma de ovario de penetrancia moderada - alta, con un patrón de segregación completo, asociado a carcinomas epiteliales de ovario de alto grado, y de tipos histológicos adversos, incluyendo carcinomas de células claras, serosos y endometrioides de alto grado, haciéndose manifiesto en mujeres con una edad media de 56 años.

Diferente a lo que ocurre con las mutaciones de BRCA, donde se aumenta el riesgo tanto para los carcinomas de ovario como los de mama, las mutaciones de RAD51 aumentan el riesgo de carcinoma de ovario, influenciando la aparición de carcinoma de mama solo en casos de historia familiar de carcinoma de ovario.

Respecto a los estudios donde no se logra evidenciar una asociación directa entre mutaciones en genes RAD51 y carcinoma de ovario, encontramos dos estudios de casos y controles y tres estudios de cohorte, siendo solo uno de estos últimos de alta

calidad. Estos cinco estudios logran identificar mutaciones del gen, pero ninguna causante de la generación de proteínas truncadas, ni de inactivación proteica del gen.

Al haberse sugerido que la mutación de RAD51 se asocia a un mayor riesgo de carcinoma de ovario, cuatro de los cinco estudios resaltan su limitante respecto al número limitado de familias con antecedente de carcinoma de mama y ovario, como explicación plausible de la ausencia de mutación inactiva de RAD51C. Adicional a esto, se resalta lo raro de la mutación (27) como causas directas de la no asociación del gen como marcador de susceptibilidad para cáncer de mama y ovario, igualmente se resalta la necesidad de un estudio multiétnico, con grandes poblaciones para lograr definir el espectro de la mutación del gen (26).

La identificación de mutaciones que predispongan a un mayor riesgo de carcinoma de ovario, en este caso, mutación de la línea germinal RAD51, permite que mujeres portadoras consideren estrategias adecuadas reductoras del riesgo de enfermedad y muerte, por ejemplo: la salpingo-ooforectomía profiláctica (4,5).

Adicionalmente, con la respuesta clínica en pacientes con carcinoma de mama, BRCA positivas, y progresión de su enfermedad luego de quimioterapias basadas en platino, con el uso de los inhibidores de la PARP (poli ADP-ribosa), se propone la identificación de biomarcadores, RAD51, para la detección de tumores con deficiencia en la recombinación homóloga, ya que estos pueden considerarse como de mayor susceptibilidad al uso de este tipo de medicamentos, permitiendo terapias dirigidas alternas a la quimioterapia (36,37).

CONCLUSIONES

Mutaciones germinales de RAD51C y RAD51D, en pacientes negativas para mutaciones de BRCA 1 y 2, se asocian al síndrome familiar mama-ovario, con un aumento del riesgo para carcinoma de ovario, pero sin modificaciones para el carcinoma de mama. Se requieren estudios multicéntricos que permitan aclarar el riesgo para cáncer de ovario, para poder plantear estrategias de tamizaje aplicables.

Agradecimientos: A la Doctora Ingrid Arévalo, Coordinador Centro Cochrane Colaborador, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital San José & Hospital Infantil de San José, por el direccionamiento en la estrategia de búsqueda, metodología y el uso de la herramienta SIGN.

REFERENCIAS

1. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch* 2012;460(3):237-49.
2. Yoshida S, Furukawa N, Haruta S, Tanase Y, Kanayama S, Noguchi T, et al. Expression profiles of genes involved in poor prognosis of epithelial ovarian carcinoma: a review. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(6):992-7.
3. Goff BA. Ovarian cancer: screening and early detection. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2012;39(2):183-94.
4. Folkins AK, Longacre TA. Hereditary gynaecological malignancies: advances in screening and treatment. *Histopathology* 2013;62(1):2-30.
5. Pennington KP, Swisher EM. Hereditary ovarian cancer: beyond the usual suspects. *Gynecol Oncol* 2012;124(2):347-53.
6. Hunn J, Rodríguez GC. Ovarian cancer: etiology, risk factors, and epidemiology. *Clin Obstet Gynecol* 2012;55(1):3-23.
7. Weissman SM, Weiss SM, Newlin AC. Genetic testing by cancer site: ovary. *Cancer J* 2012;18(4):320-7.
8. Kurman RJ, Shih IM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol* 2010;34(3):433-43.
9. Kurman RJ, Shih IM. Pathogenesis of ovarian cancer: lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. *Int J Gynecol Pathol* 2008;27(2):151-60.
10. Al-Niaimi AN, Ahmed M, Petersen CB. Epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2012;39(2):269-83.
11. Meindl A, Hellebrand H, Wiek C, Erven V, Wappenschmidt B, Niederacher D, et al. Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene. *Nat Genet* 2010;42(5):410-4.
12. Walsh T, Casadei S, Lee MK, Pennil CC, Nord AS, Thornton AM, et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(44):18032-7.
13. Vaz F, Hanenberg H, Schuster B, Barker K, Wiek C, Erven V, et al. Mutation of the RAD51C gene in a Fanconi anemia-like disorder. *Nat Genet* 2010;42(5):406-9.
14. Somyajit K, Subramanya S, Nagaraju G. RAD51C: a novel cancer susceptibility gene is linked to Fanconi anemia and breast cancer. *Carcinogenesis* 2010;31(12):2031-8.
15. Suwaki N, Klare K, Tarsounas M. RAD51 paralogs: roles in DNA damage signalling, recombinational repair and tumorigenesis. *Semin Cell Dev Biol* 2011;22(8):898-905.
16. Ballinger LL. Hereditary gynecologic cancers: risk assessment, counseling, testing and management. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2012;39(2):165-81.
17. Shulman LP. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): clinical features and counseling for BRCA1 and BRCA2, Lynch syndrome, Cowden syndrome, and Li-Fraumeni syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2010;37(1):109-33, Table of Contents.
18. Klein HL. The consequences of Rad51 over expression for normal and tumor cells. *DNA Repair (Amst)* 2008;7(5):686-93.
19. Romero A, Pérez-Segura P, Tosar A, García-Saenz JA, Díaz-Rubio E, Caldés T, et al. A HRM-based screening method detects RAD51C germ-line deleterious mutations in Spanish breast and ovarian cancer families. *Breast Cancer Res Treat* 2011;129(3):939-46.
20. Coulet F, Fajac A, Colas C, Eyries M, Dion-Minière A, Rouzier R, et al. Germline RAD51C mutations in ovarian cancer susceptibility. *Clin Genet* 2013;83(4):332-6.
21. Loveday C, Turnbull C, Ramsay E, Hughes D, Ruark E, Frankum JR, et al. Germ line mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet* 2011;43(9):879-82.
22. Pelttari LM, Kiiski J, Nurminen R, Kallioniemi A, Schleutker J, Gylfe A, et al. A Finnish founder mutation in RAD51D: analysis in breast, ovarian, prostate, and colorectal cancer. *J Med Genet* 2012;49(7):429-32.
23. Pelttari LM, Heikkinen T, Thompson D, Kallioniemi A, Schleutker J, Holli K, et al. RAD51C is a susceptibility gene for ovarian cancer. *Hum Mol Genet* 2011;20(16):3278-88.
24. Lu W, Wang X, Lin H, Lindor NM, Couch FJ, et al. Mutation screening of RAD51C in high-risk breast and ovarian cancer families. *Fam Cancer* 2012;11(3):381-5.
25. De Leeneer K, Van Bockstal M, De Brouwer S, Swietek N, Schietecatte P, Sabbaghian N, et al. Evaluation of RAD51C as cancer susceptibility gene in a large breast-ovarian cancer patient population referred for genetic testing. *Breast Cancer Res Treat* 2012;133(1):393-8.
26. Kushnir A, Laitman Y, Shimon SP, Berger R, Friedman E, et al. Germline mutations in RAD51C in Jewish high cancer risk families. *Breast Cancer Res Treat* 2012;136(3):869-74.
27. Zheng Y, Zhang J, Hope K, Niu Q, Huo D, Olopade OI, et al. Screening RAD51C nucleotide alterations in patients with a family history of breast and ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;124(3):857-61.
28. Rapakko K, Heikkinen K, Karppinen SM, Winqvist R, et al. Screening for RAD51 and BRCA2 BRC repeat mutations in breast and ovarian cancer families. *Cancer Lett* 2006;236(1):142-7.
29. Osher DJ, De Leeneer K, Michils G, Hamel N, Tomiak E, Poppe B, et al. Mutation analysis of RAD51D in non-BRCA1/2 ovarian and breast cancer families. *Br J Cancer* 2012;106(8):1460-3.
30. Clague J, Wilhoite G, Adamson A, Bailis A, Weitzel JN, Neuhausen SL, et al. RAD51C germ line mutations in breast and ovarian cancer cases from high-risk families. *PLoS One* 2011;6(9):e25632.
31. Osorio A, Endt D, Fernández F, Eirich K, de la Hoya M, Schmutzler R, et al. Predominance of pathogenic missense variants in the RAD51C gene occurring in breast and ovarian cancer families. *Hum Mol Genet* 2012;21(13):2889-98.
32. Thompson ER, Boyle SE, Johnson J, Ryland GL, Sawyer S, Choong DY, et al. Analysis of RAD51C

- germline mutations in high-risk breast and ovarian cancer families and ovarian cancer patients. *Hum Mutat* 2012;33(1):95-9.
33. Vuorela M, Pykäs K, Hartikainen JM, Sundfeldt K, Lindblom A, von Wachenfeldt Wäppling A, *et al.* Further evidence for the contribution of the RAD51C gene in hereditary breast and ovarian cancer susceptibility. *Breast Cancer Res Treat* 2011;130(3):1003-10.
 34. Wickramanayake A, Bernier G, Pennil C, Casadei S, Agnew KJ, Stray SM, *et al.* Loss of function germline mutations in RAD51D in women with ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2012;127(3):552-5.
 35. Akbari MR, Tonin P, Foulkes WD, Ghadirian P, Tischkowitz M, Narod SA, *et al.* RAD51C germline mutations in breast and ovarian cancer patients. *Breast Cancer Res* 2010;12(4):404.
 36. Lopez J, Banerjee S, Kaye SB. New developments in the treatment of ovarian cancer--future perspectives. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 10:x69-x76.
 37. Chen Y, Zhang L, Hao Q. Olaparib: a promising PARP inhibitor in ovarian cancer therapy. *Arch Gynecol Obstet* 2013;288(2): 367-74.
-

Artículo Especial

Proyecto de ley sobre despenalización del aborto: análisis ético

Mauricio Besio R.^{1,2,3}

¹División de Obstetricia y Ginecología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. ²Departamento de Ética, Colegio Médico de Chile A.G. ³Comisión de Ética, Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología.

RESUMEN

El proyecto de ley presentado por el gobierno de Chile en Enero del 2015 al Congreso Nacional, que pretende regular "la despenalización de las interrupciones del embarazo en tres causales", ha provocado mucho impacto en la opinión pública y en las agrupaciones médicas, especialmente en las dedicadas a la atención de la mujer embarazada. El proyecto en una primera mirada busca, sin abandonar el respeto a la vida del que está por nacer, quitar el castigo a la mujer y al médico que practica un aborto sólo en tres causales. Se apoya para ello en principios distintos y contradictorios en cada una de ellas. Una segunda mirada revela que el principio de respetar la vida de los pacientes, que funda a la profesión médica desde sus inicios, se reemplaza por la decisión de la mujer para continuar o no cualquier gestación. En efecto, la manera como se estructura el proyecto permite en definitiva, que sea ella la que determine el estatuto de paciente del hijo/hija que gesta y por lo tanto de merecer el cuidado de los profesionales de la salud. Este trabajo revela ese principio oculto, totalmente opuesto al respeto de la vida de todo ser humano sin discriminación.

PALABRAS CLAVE: *Ética médica, aborto inducido, interrupción del embarazo, aborto, aborto terapéutico*

SUMMARY

The project of law presented by the government of Chile, in January 2015, at the National Congress, which seeks to regulate "the decriminalization of pregnancy termination in three causal", has caused much impact on public opinion and in the medical groups, especially in those dedicated to the care of pregnant women. The project at a first glance looks, without abandoning the respect for the life of an unborn child, to remove the punishment on the female and the doctor who performs an abortion only in three grounds. It bases this on various and contradictory principles in each of the three figures. A second look reveals that the principle of respecting the lives of patients, who founded medical profession since its beginnings, is replaced by the women's decision to continue or not any gestation. In effect, the way how is structured allows definitively, that should be the woman the one that determines the patient's statute of her son or daughter, and therefore of deserving the health professional's care of them. This work reveals a hidden principle, totally opposed to the respect the life of every human being without any discrimination.

KEY WORDS: *Medical ethics, induced abortion, pregnancy interruption, abortion, therapeutic abortion*

INTRODUCCIÓN

Recientemente los ciudadanos de nuestro país hemos recibido la noticia que ha sido enviado al Congreso Nacional (1) el proyecto de ley sobre despenalización del aborto. La diferencia con los proyectos anteriores es que esta vez es iniciativa del gobierno y no de los parlamentarios, lo que le da una fuerza mayor. Esta iniciativa seguramente responde a un anhelo legítimo de muchos ciudadanos que sienten que nuestra legislación no protege ciertos derechos importantes para ellos. Sin embargo para otros, el proyecto representa un riesgo de vulnerar otros derechos también relevantes.

Lo que se discutirá en el Congreso Nacional será trascendente para toda nuestra sociedad, ya que los principios que están en juego son muy valorados por todos. Para nadie es indiferente el derecho a la autonomía de las personas ni el respeto de la vida humana. Una especial importancia tendrá la discusión para la profesión médica, ya que la aprobación de algunas de las figuras del proyecto de ley significaría un cambio profundo en la manera de hacer medicina. Tanto es así, que la discusión ha sido ya intensa en el Colegio Médico de Chile A.G., y mayor trascendencia tendrá en la Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología y Sociedades afines, que son las que agrupan a los especialistas que tendrían que efectuar los procedimientos en las condiciones que se permitan.

Como el proyecto tiene en definitiva que ver con acciones que solicitarían mujeres embarazadas y realizarían médicos especialistas, es inevitable la pregunta sobre la bondad, corrección o licitud de realizarlas, porque de aprobarse en parte o en su totalidad, dejaría a los médicos especialistas solamente frente a su conciencia y a los principios éticos que guían a su profesión. Deberán hacer entonces una reflexión sobre si en un caso particular, estarían dispuestos a actuar u omitir esa acción, sabiendo que no tendrán un impedimento legal para decidir. Deberán confrontar principios, los que han guiado su actuar, con los principios que sustentan la acción solicitada. Parece muy adecuado entonces hacer una reflexión ética sobre el proyecto presentado, para que revele sus principios fundantes, y poder confrontarlos así con los valores médicos actualmente vigentes.

DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

El proyecto pretende despenalizar el aborto en determinadas situaciones: riesgo de salud de la madre, malformaciones fetales incompatibles con la vida extrauterina y en embarazos producto de violación. Analizando con mayor detalle estas tres figuras, vemos que el cambio legal planteado señala que de aprobarse el proyecto presentado, el médico estará autorizado legalmente a provocar un

aborto, mediando la voluntad de la mujer: cuando la mujer se encuentre en riesgo vital, presente o futuro, cuando el embrión o feto padezca una alteración estructural o genética incompatible con la vida extrauterina y cuando el embarazo es resultado de una violación, hasta las 12 semanas de gestación. En menores de 14 años, hasta las 18 semanas de gestación.

CONSIDERACIONES GENERALES

Lo primero que debemos despejar en el análisis ético sobre el proyecto presentado, es si se trata de una discusión sobre principios involucrados o si se puede enfrentar solo haciendo referencia a situaciones particulares. Existen varios antecedentes en la presentación de este proyecto que nos hacen pensar que la justificación del cambio legislativo estaría fundamentada más bien en ciertas circunstancias del embarazo, sin afectar principios universalmente aceptados. En efecto, al presentarlo, se reconoce que la Constitución de la República "se ocupa de consagrar el derecho a la vida y el derecho a la integridad física y psíquica de las personas, e impone a la ley el deber de proteger la vida del que está por nacer". A continuación se señala que "El Estado debe equilibrar esos mandatos con aquellas situaciones que pueden afectar la vida, la salud, los derechos y en definitiva la dignidad de las mujeres en ciertas situaciones".

La Presidenta de la República inicia además la presentación diciendo "el proyecto que someto a vuestra consideración se hace cargo de ciertas experiencias de vida críticas". Más aun, se insiste que en esas situaciones críticas solo se está despenalizando una conducta, pero no haciéndola legítima. Es fácil deducir que la razón de ello sería mantener incólume el principio que impide su legitimidad.

Surge entonces la pregunta: *¿es posible establecer lo adecuado de una conducta sin referencia a algún principio o valor?*¹ Tanto en el proyecto como en la discusión aparece que la idea es mantener el principio general de respeto a la vida del que está por nacer y que solo se pretende que mujeres y médicos que se sometan o realicen esas intervenciones no sean castigados, por considerar ese castigo una carga de sufrimiento agregada a lo crítico de la situación vivida. De hecho, ya algunos discuten sobre la necesidad de establecer cuales patologías maternas o fetales calificarían para constituir una excepción, o hasta qué edad gestacional sería aceptable como límite de la excepción. Volvemos entonces a la pregunta: *¿es posible establecer un listado de patologías o límites de edad gestacional sin la apelación a algún principio?*

La respuesta tiene que ser no. En las decisiones médicas así como en la vida diaria, nos enfrentamos con situaciones siempre distintas. No existe un caso

¹Principio: "Base, origen, razón fundamental sobre la cual se procede discutiendo en cualquier materia". RAE.

igual a otro; podemos tener enfermos con la misma patología e indicar terapias iguales, pero ese mismo hecho nos indica que frente a un paciente con cierta sintomatología, apelamos a un concepto que actúa como principio, como es *“la apendicitis se trata quirúrgicamente”*. Si no confrontásemos ese conjunto de signos y síntomas presentes en un sujeto con el concepto de apendicitis y la conducta asociada, no podríamos actuar. En cada caso o circunstancia en que nos toca decidir, lo que hacemos es considerar el hecho e identificar sus rasgos esenciales, y para decidir, apelamos a un valor o principio universal que nos sirve como guía.

Esto es válido para todas las teorías éticas. Unas apelan al principio de *“lo que son y conviene”* a los seres involucrados, otras a principios imperativos universales y otras a maximizar la felicidad para el mayor número de personas (2). La discusión se da entonces en dos niveles: el primero es si ese caso particular corresponde o no a cierta figura –lo que voy a hacer es o no es una mentira– y posteriormente comparar esa figura con algún principio universal, por ej. *“mentir siempre es incorrecto”* o *“mentir para salvar vidas es aceptable”*.

La discusión sobre el proyecto cae directamente sobre los principios involucrados. El primer nivel estaría de entrada solucionado, ya que los presentadores del proyecto asumen que sí se tratan de abortos, pero que en vista de ciertas consideraciones sería aceptable permitirlos. Ahora bien, esas consideraciones no pueden ser otra cosa que consideraciones a principios, ya que como vimos, no se puede decidir la bondad o corrección de una acción sin recurrir a una guía más universal.

Lo que llama la atención del proyecto es que aparentemente no existe un principio único que de cuenta y justifique la excepción al principio actualmente vigente, de respetar la vida del que está por nacer en las tres figuras consideradas. En efecto, las tres son totalmente distintas. En la primera existe una mujer enferma y feto comprometido pero indemne, en la segunda una mujer comprometida indemne y feto enfermo, y en la tercera una mujer comprometida indemne y feto indemne. Entonces a primera vista, no habría un principio único apelable en las tres figuras. En la primera, la excepción se daría por el principio de salvar la vida o la salud de la mujer, en la segunda por la inutilidad de la vida del feto y en la tercera por la no exigibilidad de una conducta heroica.

No habría principio único y los que existen serían antagónicos, ya que la primera figura se justificaría por el deber médico de salvar la vida de una paciente, principio que no se respetaría en la segunda figura, donde se atentaría contra la vida del feto enfermo, y en la tercera, ni siquiera se respetaría la vida del feto sano. El principio de proteger la vida desde sus inicios tampoco se respeta de igual manera, ya que en la tercera figura se consideraría

inicio las 12 semanas de gestación para las mayores de 14 años y 18 semanas para las menores de esa edad, en la segunda figura ese respeto no existe en todo el tiempo de gestación y en la primera tampoco si se invoca el riesgo materno a futuro.

¿Será una inconsistencia inadvertida? Es difícil pensar en esa posibilidad, ya que en general las personas piensan coherentemente y parece poco convincente, además, que se intente permitir intervenciones que se justificarían por principios que se vulneran de hecho en otras. Parece entonces que la alternativa es otra. Esa inconsistencia interna del proyecto en realidad se resuelve mediante la apelación a algún otro principio o valor externo, no explicitado, que le otorga su perfecta coherencia.

EL PRINCIPIO OCULTO

Si observamos con detención las figuras que se pretende despenalizar y tratamos de apreciar cuál es el rasgo común en ellas, nos damos fácilmente cuenta que en ninguna de las figuras existe una consideración para el feto, pero sí para la mujer. Fijémosnos lo decidor del hecho que no se menciona en el proyecto la palabra madre, sino que solo a la mujer embarazada. Esto, que se justificaría sólo en el caso de la mujer violada, facilita fundamentar el permiso al aborto, ya que el concepto de madre implica una relación de apego a un hijo como existente real.

El proyecto además enfatiza otro hecho significativo. Es la mujer la que, informada, decidirá. Es ella la que le otorga o niega el respeto a la integridad del gestante. El feto, enfermo o sano, será digno de respeto sólo en la medida que la mujer que lo gesta así lo decida. Tanto es así, que en la primera figura, el riesgo vital se amplía de riesgo presente a riesgo futuro. Claro, en el riesgo de muerte inminente la mujer no tiene alternativa, no tiene ningún poder de decisión, ya que sería irracional que decidiera que la gestación siguiera para darle más oportunidades a su hijo ya que ambos morirían. Pero en un riesgo a futuro sí podría decidirlo.

Es entonces suficientemente claro que el principio que sostiene este proyecto es el derecho que tendrían las mujeres para decidir si continúan o no cualquier embarazo. Es ese el principio o valor que le otorgaría la racionalidad a un proyecto con una incoherencia interna total. Si nos fijamos con detención, podremos constatar que las tres figuras que actuarían como circunstancias especiales y que justificarían el permiso a abortar, en realidad son sólo máscaras con las que se pretende vestir de excepcionalidad la simple pretensión del aborto a petición de la mujer. Siendo su única limitación una cierta edad gestacional en el caso de la violación.

En efecto, si se piensa que la primera figura permitiría el aborto en aquellos excepcionales casos de riesgo de muerte de la mujer, vemos que en realidad se amplía el permiso a cualquier

riesgo por manejable que sea éste medicamento. Si pensamos que se permitiría el aborto en aquellas patologías fetales “*incompatibles con la vida extrauterina*”, vemos que la apelación a la salud mental de la mujer en esa situación, también se consideraría como riesgo futuro de salud. Finalmente, la dificultad sobre criterios para establecer si ha ocurrido una agresión sexual, abre la puerta al aborto libre, ya que nadie tendrá la crueldad de exigir signos de violencia física para determinar la ocurrencia de una violación.

El proyecto entonces revela su total coherencia y adherencia al principio del respeto a la decisión de la mujer sobre lo que ocurre en su cuerpo. Las figuras presentadas como excepcionales o acotadas, no son más que un maquillaje para revestir de mayor aceptabilidad, lo que no es otra cosa que la consideración de una mayor jerarquía de la decisión de la mujer sobre el respeto de la vida del ser humano en gestación. La excepcionalidad de cualquiera de las tres figuras se desvanece por la vaguedad de la determinación del riesgo materno a futuro, del concepto de incompatibilidad de sobrevivir y de la comprobación de una agresión sexual.

Está entonces suficientemente claro que el proyecto es totalmente incompatible con el mandato constitucional de respetar la vida del que está por nacer. El principio de respeto de la vida de un ser humano en gestación no se puede conciliar con el principio de respeto a la decisión de una mujer respecto a la vida o muerte del ser humano que gesta. La sociedad debe hacer todos los esfuerzos para velar por la protección de todos, de lo contrario se cometería una injusticia y una discriminación arbitraria, ya que no todos merecerían el respeto a su vida. El quitar el velo de la excepcionalidad y descubrir el verdadero alcance del proyecto impide una consideración más laxa y relativa del mandato constitucional.

EL PROBLEMA MÉDICO

Me parece, y aquí hago un llamado a una reflexión serena, que nos estamos introduciendo en un tema demasiado serio y trascendente para las instituciones como la nuestra, que agrupan a los profesionales de la salud. No quiero decir con esto que eventualmente no sea bueno y adecuado repensar y reflexionar sobre los principios, fines o valores que a los médicos nos debieran importar y defender. De hecho, me parece que esa es la discusión que debiésemos hacer antes de embarcarnos en una dirección en la cual no nos hemos puesto de acuerdo.

Apoyar este proyecto de ley, implica para nosotros renunciar a un principio sumamente valioso y plenamente vigente: el respeto y cuidado de la vida humana desde sus inicios y hasta su fin natural. Al renunciar a él ¿qué principios y valores tendrían entonces la Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología, sus agrupaciones

filiales, el Colegio Médico (3)² y las facultades de Medicina, para defender, promover y enseñar a las generaciones jóvenes en relación a la protección de la vida y al derecho a la salud?

El renunciar aunque sea tácitamente a ese principio y apoyar –aunque sea también tácitamente– el proyecto presentado, nos despoja de toda racionalidad y coherencia en lo que respecta al respeto y cuidado de los seres humanos en sus etapas más tempranas de desarrollo. El principio que nos rige actualmente es justamente ese, el respeto y protección del ser humano desde sus inicios. Eso es lo que otorga el estatuto de paciente del que está por nacer, y por ende trae consigo la imposibilidad ética de atentar contra su vida. Cuando se pide abocarnos a precisar a quienes de los que ya iniciaron su vida brindaremos nuestra atención ¿bajo qué principio lo haremos?

Tendríamos que determinar desde que hito o hecho biológico lo consideraremos paciente y, si nos fijamos solamente en la segunda figura del proyecto, no se determina una edad gestacional. En otras palabras no sabremos desde cuando tendríamos una responsabilidad ética por su cuidado.

Si intentamos descartar algún tipo de trastorno o gravedad de él, para decidir lo mismo, tendríamos la dificultad que, siendo rigurosos, no existe ninguna condición que permita establecer con la seguridad que esto exige, que ese feto morirá al nacer (4). Si estableciéramos otros criterios, tales como indemnidad del encéfalo, cromosómica, ausencia de desfiguración extrema, veríamos que algunos candidatos, en cualquier lista, tienen indemnidad cromosómica, del sistema nervioso y figura normal. Surge la pregunta obvia ¿por qué a algunos cuidaríamos, y a otros no?

Si consideráramos criterios funcionales, como el descartar que su condición les llevaría a una vida con sufrimientos y altos costos de toda índole, para ellos, su familia y sociedad, nos encontraríamos con la dificultad de los juicios sobre calidad de vida: son relativos, complejos e insuficientes sin la opinión de los pacientes, y en este caso no contamos ni podríamos contar con la participación del aún no nacido.

Si argumentásemos que solo cuidaremos las vidas donde se establezca una proporcionalidad terapéutica, tendríamos que aceptar que los juicios de proporcionalidad son para limitar o no implementar terapias. Aquí, en cambio, se trataría de causar directamente la muerte (5).

Si dijéramos que el criterio para quitarle el estatuto de paciente sería que ese embarazo le está causando un problema de salud a la madre, tendríamos que reconocer que si es un riesgo de muerte, la interrupción del embarazo sería lícita y la eventual muerte del feto indirecta. En los otros casos, cuando no hay riesgo vital, nos encontraríamos con esta dificultad: los médicos estamos para tratar las enfermedades, así lo enseñamos y tenemos especialidades y sociedades médicas dedicadas justamente a las patologías de la mujer embarazada.

²“El respeto de la vida humana desde su inicio y hasta su término constituye el fundamento básico del ejercicio profesional médico. Toda intervención médica realizada durante los nueve meses de gestación, deberá velar siempre por el mejor interés de la madre y del hijo.”

Es evidente que el criterio propuesto por el espíritu del proyecto presentado, es que la mujer tendría la facultad de otorgar el estatuto de paciente para el hijo que gesta. Es ella la que determinaría la existencia de una responsabilidad ética del médico para el cuidado del ser humano intrauterino. Pero, ¿es ese un criterio aceptable para los médicos? ¿Es ese un criterio aceptable para los especialistas en obstetricia o medicina materno-fetal? Si nos corresponde como obstetras que una mujer y su hijo terminen su proceso de embarazo, parto y puerperio en las mejores condiciones de salud que nuestro estado del arte nos permite, si también nos corresponde como especialistas en medicina materno-fetal el tratamiento de las patologías fetales, o de aquellas afecciones maternas en cuanto afectan el desarrollo de su hijo in útero, es que no podemos permitirnos, y por ende tendríamos que rechazar como contrarios a los principios de nuestra especialidad y de nuestra profesión, cualquier intervención que busque intencionalmente atentar contra la integridad de ese ser humano en gestación (6).

RECAPITULACIÓN

El proyecto sobre despenalización del aborto, presentado al Congreso Nacional por el Ejecutivo, provoca una polarización de posiciones ciudadanas poco vistas en nuestro país. Sólo es comparable a las sucedidas en situaciones donde principios tan relevantes como la libertad y los derechos humanos han sido arriesgados. Esto es fácil de comprender ya que este proyecto representa una contraposición de valores socialmente muy importantes. Lo que en definitiva está en juego son visiones difíciles de conciliar; por un lado el respeto a la decisión de una mujer sobre lo que ocurre en su cuerpo y por el otro el respeto a la vida de todo ser humano. Esto es tan así, que la manera de presentar el proyecto busca suavizar o matizar el conflicto, al hablar de mantener el respeto al que está por nacer y enfatizar la excepcionalidad de lo que se buscaría, limitándose a evitar el castigo, sin aparentemente intentar legitimar esas conductas, en situaciones donde concurren otros valores también relevantes.

El intento es vano. Un análisis detenido del proyecto revela que la confrontación persiste. Por un lado existen razones jurídicas para desestimar que lo buscado es sólo una despenalización. De hecho, no se explicaría entonces la incorporación de la objeción de conciencia en el proyecto³. Por otro lado es demasiado evidente que el proyecto incorpora demasiadas “salidas” para que la pretensión de excepcionalidad pueda ser seriamente defendida. En efecto, la apelación al riesgo materno “a futuro”, con la posibilidad de considerar en él patologías perfectamente tratables incluyendo las que comprometen la salud mental, como la dificultad de establecer con la seguridad que amerita la “incompatibilidad para la vida extrauterina” por

médicos generales y la imposibilidad de establecer criterios aceptables de la ocurrencia de una violación, dejarán en la práctica a la mujer embarazada la decisión de continuar cualquier gestación.

La pregunta que surge de inmediato es si nuestra tradición cultural y el espíritu que orienta a nuestro ordenamiento jurídico es compatible con entregar la decisión de vivir o no al arbitrio de otro ser humano, en este caso del que depende íntimamente. Nadie pretende desmerecer los otros valores involucrados. Es perfectamente cierto y comprensible que ciertas circunstancias relacionadas con un embarazo, nos cuestionan profundamente sobre lo justo, solidario y compasivo que puede ser el impedir terminar con ese embarazo. Para nadie resulta indiferente que no se permita un aborto en situaciones tan difíciles como en mujeres víctimas de una agresión sexual o en aquellas que gestan un hijo con escasas o nulas posibilidades de sobrevivir. Tanto es así, que comprensiblemente se compara ese impedimento con una tortura, inequidad y atentado contra los derechos humanos.

Sin embargo, no se puede ignorar que si la sociedad permite esas acciones, se estaría atentando contra el derecho más primario que tenemos todos los seres humanos: el derecho a no privarnos de la vida, sin ni siquiera la posibilidad de defendernos, y bajo la sola decisión de otro. Esto es tan cierto que habitualmente la única manera de justificar racionalmente esa conducta es quitar al ser humano en gestación su estatuto de ser humano.

El despojar al ser humano en gestación de toda protección social y además procurar su muerte, no puede ser la respuesta adecuada para ayudar a una mujer en esas situaciones tan complejas, y menos para dejar en sus manos la decisión de que un ser indefenso viva o muera. Ni siquiera las convenciones internacionales así lo promueven, enfatizando la no discriminación de la mujer y la protección de la maternidad (7).

El proyecto de Ley en lo que atañe a los profesionales de la salud introduce a primera vista una incoherencia total. Se trata de permitir acciones fundadas en principios diversos e incompatibles entre sí. Lo que defenderíamos los médicos en una de las figuras se vulneraría en otras. No tendríamos además ninguna referencia para discernir desde cuando consideraríamos a un feto como digno de los cuidados que tradicionalmente los médicos debemos entregar a nuestros pacientes. Pero en definitiva, el proyecto introduce una ambigüedad entre el deber médico de proteger, velar y cuidar la vida y salud de los pacientes, al supeditarlos a la decisión de un tercero (8). Será la mujer quien le otorgará el estatuto de paciente al ser humano que gesta. Solo actuaríamos como médicos y solo le realizaríamos cuidados si ella le otorga esa categoría. En caso contrario, un médico podría o tendría que causarle la muerte.

³ “Despenalizar en suma significa pasar de lo absolutamente prohibido, no a lo obligatorio, sino que a lo condicionadamente permitido. Por lo mismo, la referencia del proyecto a la objeción de conciencia está fuera de lugar” Zapata Patricio. Diario La Tercera. 4 de Febrero, 2015.

REFERENCIAS

1. Mensaje N° 1230-362 del 31 de enero de 2015. Disponible en Biblioteca del Congreso Nacional: <http://www.bcn.cl>.
 2. Serani A, Lavados M. *Ética Clínica, Fundamentos y Aplicaciones*. Ediciones Universidad Católica. Santiago, Chile, 1993.
 3. Colegio Médico de Chile A.G. *Código de Ética*, 2003.
 4. Wilkinson D, Thiele P, Watkins A, De Crespigny L. Fatally flawed? A review and ethical analysis of lethal congenital malformations. *BJOG* 2012;119:1302-8.
 5. Taboada P. El derecho a morir con dignidad. *Acta Bioeth* 2000;6(1):89-101.
 6. Besio M. Aspectos bioéticos del aborto en Chile. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2013;78(4):256-8.
 7. Convention on the Elimination of All Forms of Discrimination against Women CDAW. 34/180 of 18 December 1979. Disponible en: <http://www.un.org/womenwatch/daw/cedaw>
 8. Besio M. Sobre el acto médico. *Cuadernos de Bioética* 2003/1^a;XIV(50):25-38.
-

Artículo Especial

Revisión pictográfica de las anomalías de los conductos de Müller por resonancia magnética

Cristián Medina S.¹, Javiera Aguirre F.¹, Jimena Montecinos G.¹, Giancarlo Schiappacasse F.²

¹ Residentes de Radiología. Facultad de Medicina Universidad del Desarrollo - Clínica Alemana de Santiago. ² Docente adjunto Departamento de Radiología. Facultad de Medicina Universidad del Desarrollo - Clínica Alemana de Santiago.

RESUMEN

Las anomalías útero-vaginales o müllerianas son un grupo de patologías congénitas que se originan por un defecto del desarrollo, fusión o canalización de los conductos de Müller en la etapa embrionaria, excepcionalmente pueden deberse a una alteración adquirida. La mayoría se diagnostica en forma tardía, como resultado de estudios de infertilidad o complicaciones obstétricas tempranas o tardías. La resonancia magnética (RM) es un examen no invasivo, que no utiliza radiación ionizante, con una alta resolución de contraste, que permite la evaluación multiplanar de las malformaciones müllerianas, permitiendo su aproximación diagnóstica y caracterización, complementando otras técnicas de imágenes como la histerosalpingografía y la ecografía ginecológica. El radiólogo debe estar familiarizado con las alteraciones anatómicas de los genitales femeninos y su representación en RM permitiendo un diagnóstico diferencial apropiado, oportuno y en consecuencia, un tratamiento adecuado. Este artículo describe los hallazgos en este grupo de malformaciones según la clasificación de la American Fertility Society, la más utilizada en la literatura actual.

PALABRAS CLAVE: *Resonancia magnética pelviana, anomalías müllerianas, malformaciones uterinas, malformaciones vaginales, infertilidad*

SUMMARY

The uterus - vaginal or Müllerian anomalies are a group of congenital diseases that are caused by a developmental defect, merger or channeling of Müllerian ducts in the embryonic stage, exceptionally may be due to an acquired disorder. Most belatedly diagnosed as a result of studies of infertility or early or late obstetric complications. Magnetic resonance imaging (MRI) is a noninvasive test that does not use ionizing radiation, with high contrast resolution, which allows multiplanar evaluation of Müllerian malformations, allowing its diagnostic approach and characterization, complementing other imaging techniques such as hysterosalpingography and gynecological ultrasound. The radiologist should be familiar with the anatomical abnormalities of the female genitalia and its representation in MRI, allowing an appropriate and timely differential diagnosis, and consequently, an appropriate treatment.

KEY WORDS: *Pelvic magnetic resonance, müllerian duct anomalies, uterus abnormalities, vagina abnormalities, infertility*

INTRODUCCIÓN

Las malformaciones congénitas del útero, también llamadas anomalías de los conductos de Müller, derivan de un defecto en la formación, fusión o reabsorción del tabique de los conductos de Müller en los diferentes pasos del desarrollo embrionario (1), y constituyen una causa poco común de problemas ginecológicos en adolescentes y mujeres en edad fértil, manifestándose como amenorrea primaria, infertilidad o complicaciones obstétricas (1,2).

La prevalencia reportada en la población general varía de 1 a 5% y en mujeres que se realizan ecografías de causa no obstétrica es de 0,4% (3). Dichas malformaciones alcanzan una prevalencia de 8% de los casos en mujeres que consultan en centros de reproducción asistida (4,5). Se ha estimado que sólo una cuarta parte de las mujeres portadoras de estas anomalías, presentarían dificultades reproductivas (4).

La resonancia magnética (RM) provee una detallada información de la anatomía pélvica, de la morfología de los órganos genitales internos y de las malformaciones del tracto reproductivo, con una mayor sensibilidad y especificidad que la ultrasonografía y la histerosalpingografía (6,7,8).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

El diagnóstico se suele realizar a diversas edades y en diferentes contextos clínicos, dependiendo si la anomalía es obstructiva o no obstructiva (9). En el primer caso puede presentarse de forma temprana en niñas como una masa abdomino-pélvica o perineal secundaria a la obstrucción del flujo de salida (hematocolpos), dismenorrea, sangrado vaginal anormal, amenorrea primaria y dificultad en el uso de tampones (10). Los trastornos no obstructivos se pueden diagnosticar de manera incidental, en forma posterior a la menarquia, durante el estudio de infertilidad o historia personal de abortos a repetición; en pacientes que presentan complicaciones obstétricas tardías y durante el estudio de malformaciones genitourinarias asociadas a las anomalías de los conductos de Müller (10).

EMBRIOLOGÍA

Hasta la sexta semana de vida intrauterina los embriones masculinos y femeninos no poseen diferencias, presentando ambos inicialmente los conductos paramesonéfricos (conductos de Müller) y los conductos mesonéfricos (conductos de Wolff) (11). Los primeros darán origen a la formación de

las trompas de Falopio y el conducto uterino que posteriormente originaran el útero y los dos tercios superiores de la vagina (12). Los conductos mesonéfricos involucionan debido a la ausencia de expresión del gen SRY localizado en el cromosoma Y del varón, esto determina que no se sintetice el *Factor Determinante Testicular*, quedando como estructuras remanentes en la mujer, los ligamentos redondos, útero-ováricos y suspensorios de los ovarios (11).

Los conductos paramesonéfricos migran caudal y medialmente, fusionando sus polos en la línea media, dando lugar en su tercio cefálico en posiciones lateralizadas y divergentes a las trompas uterinas, y en sus dos tercios distales unidos en la línea media al cuerpo uterino (Figura 1) (11). El extremo caudal de los conductos se proyecta hacia la pared posterior del seno urogenital, donde se forma el tubérculo paramesonéfrico de Müller (11,12). A partir de la 9a semana, mediante un fenómeno apoptótico mediado por el gen Bcl2, se produce una regresión del septo uterino para dar lugar a la cavidad uterina (Figura 2) (11,12).

Poco después que el extremo de los conductos paramesonéfricos alcancen el seno urogenital se generan dos evaginaciones macizas a partir de la parte pélvica del seno, llamadas bulbos seno-vaginales, que proliferan y forman la placa vaginal, que aumentará la distancia entre el útero y el seno urogenital, dando lugar a los dos tercios inferiores de la vagina, permaneciendo separados el interior de la vagina de la porción más externa del seno urogenital por el himen, que durante la vida perinatal formará un pequeño orificio (12). La canalización definitiva desde la vagina hacia el útero se produce por vacuolización de los tejidos paramesonéfricos caudal y de los bulbos seno-vaginales (Figura 3).

La formación de los ovarios depende del mesénquima y del epitelio de la cresta gonadal, sin influencia de los conductos mesonéfricos ni paramesonéfricos, no siendo afectados por las anomalías originadas en estos conductos (11,12).

Los sistemas urinario y genital derivan del mesodermo intermedio de los segmentos dorsales (6). Por lo tanto, cualquier diferenciación anormal de los conductos mesonéfricos o paramesonéfricos puede estar asociado con anomalías nefro-uro-lógicas (10,11). La agenesia renal unilateral es la anomalía más frecuente, sin embargo también se ha descrito ectopia renal cruzada, displasia renal quística, riñón en herradura y duplicación del sistema colector (10).

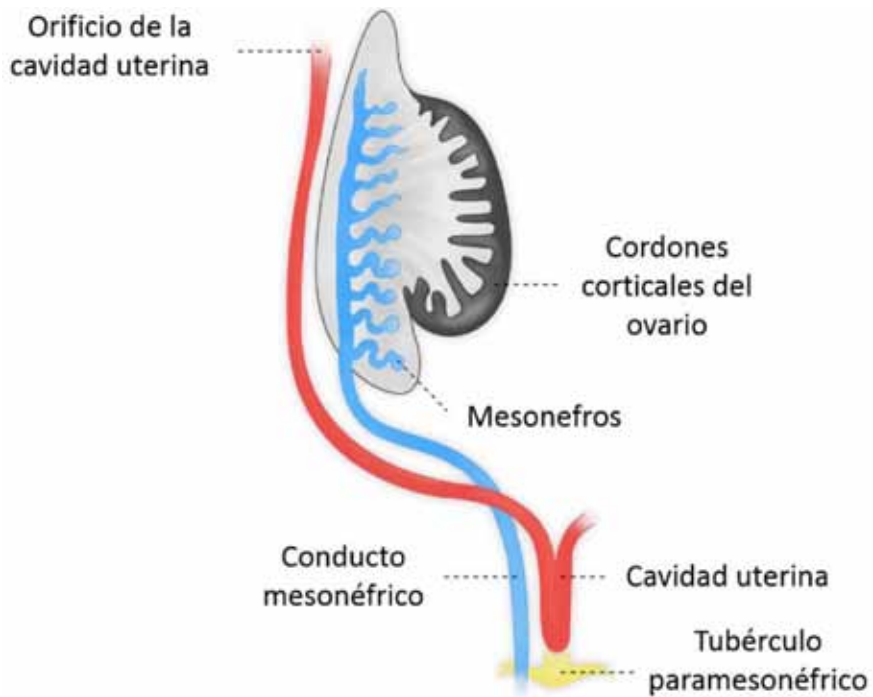


Figura 1. Migración de los conductos paramesonéricos.

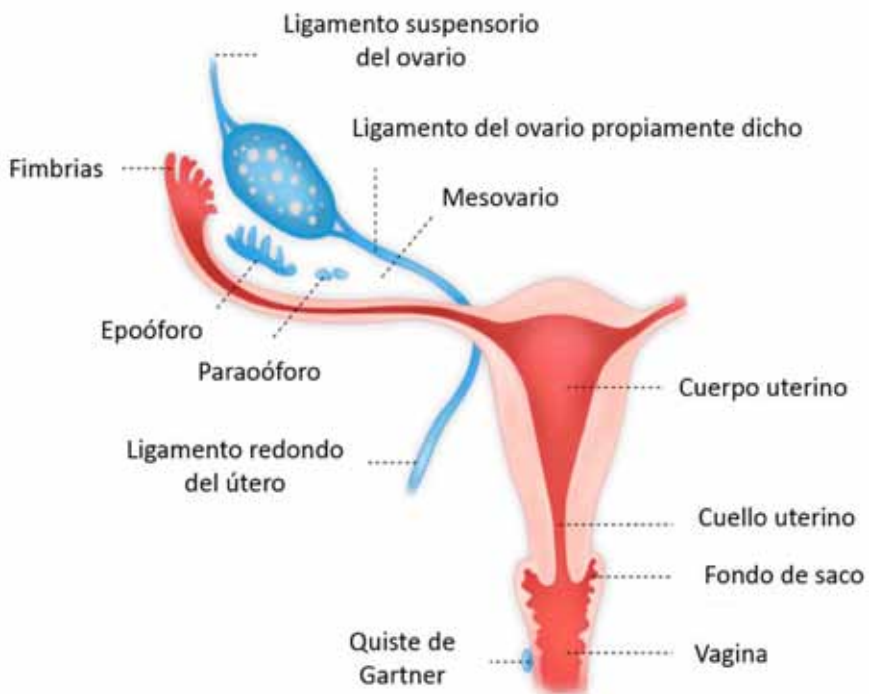


Figura 2. Desarrollo de mesonefros y paramesonefros.

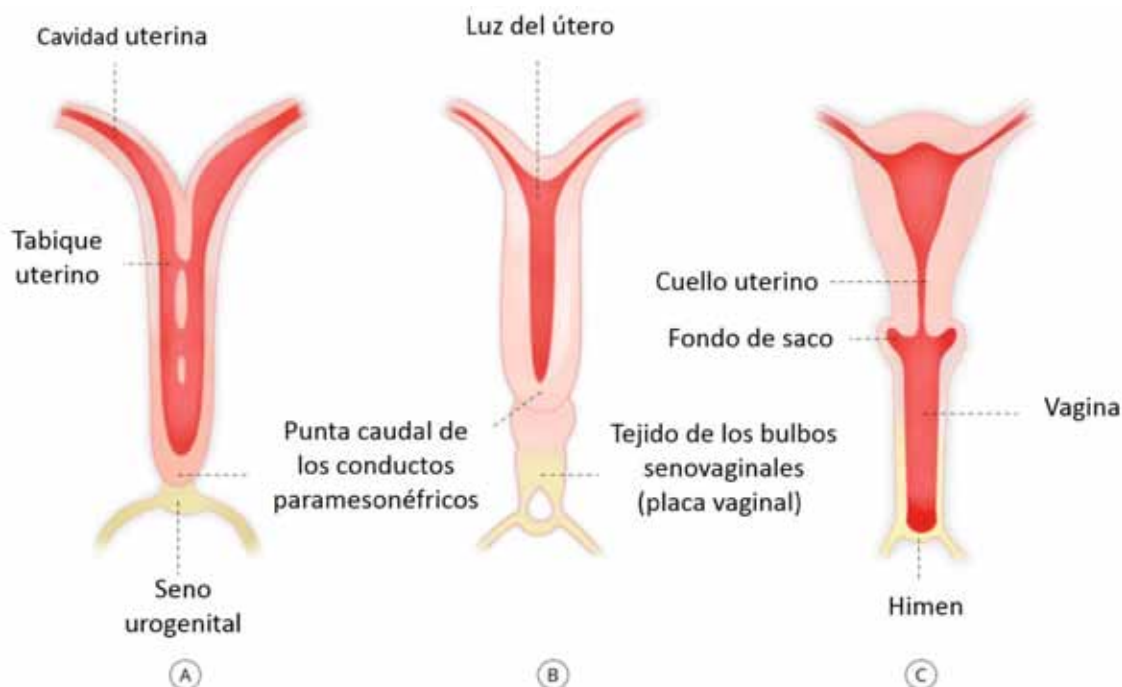


Figura 3. Canalización de la vagina y cavidad uterina.

TÉCNICA DE RESONANCIA MAGNÉTICA

Preparación del paciente. Las imágenes se obtienen de forma independiente del ciclo menstrual. Se utiliza gel de ultrasonido endovaginal para distender la cavidad y permitir así una mejor evaluación de la zona cervical y fondos de saco vaginales. En niñas prepuberales o con himen intacto se efectúa el examen sin gel vaginal. En aquellos casos en que las primeras imágenes muestran degradación por artefactos de peristalsis intestinal, se utiliza Buscapina 1 mg/10 kg intravenosa.

Obtención de imágenes. En nuestra institución se utilizan resonadores magnéticos de 1,5 T (General Electric Medical Systems, modelo SIGNA Horizon HDxT v.23) y de 3,0 T (Siemens Medical Solutions, modelo Skyra VD11).

Se inicia la adquisición de las imágenes utilizando secuencias T2 TSE para nuestros resonadores GE 1,5 T y Siemens 3,0 T, en planos ortogonales estrictos al cuerpo uterino, en los planos axial, coronal y sagital y luego una secuencia T1 SE axial en el eje axial verdadero a la pelvis, que permite evaluar la presencia de sangre en casos de malformaciones obstructivas. En el caso que la malformación en estudio corresponda a útero bicorne,

la secuencia sagital potenciada en T2 TSE deberá realizarse en forma independiente para cada cuerno, de tal manera que el lumen y eventual presencia de endometrio, se aprecie completamente en cada orientación. En el caso del útero arcuato, la secuencia axial T1 y T2, puede descomponerse en dos, una de ellas con orientación paralela al segmento anterior del arco y la segunda al segmento posterior del arco. En el caso que la malformación posea diversas angulaciones, se pueden efectuar otras secuencias T2 con angulaciones oblicuas según necesidad.

CLASIFICACIÓN DE LAS ANOMALÍAS DE LOS CONDUCTOS DE MÜLLER

La clasificación más ampliamente usada y aceptada es la realizada por la *American Fertility Society* (AFS) de 1988 (13,14). Esta logra una buena correlación entre las anomalías anatómicas encontradas y el momento embriológico en que se produjo la alteración de la organogénesis, clasificándose como disgenesias o trastornos de la fusión vertical o lateral (14).

Además las anomalías se clasifican como anomalías obstructivas o no obstructivas, ya que

difieren en su tratamiento (9). Las anomalías obstructivas requieren atención inmediata debido al flujo retrógrado compuesto de secreciones mucosas y sangre menstrual que generan un aumento de la presión sobre los órganos circundantes, mientras que el tratamiento inmediato no se justifica en las formas no obstructivas (9).

Pese a que esta clasificación abarca la gran mayoría de las anomalías útero-vaginales, hay anomalías complejas del útero y otras dependientes del seno urogenital que quedan fuera de esta clasificación, como el septo vaginal transverso, atresia vaginal e himen imperforado (10). En estos casos se debería limitar a describir en forma detallada y objetiva las anomalías, para no inducir a errores en los clínicos (15).

Este sistema clasifica las malformaciones en siete tipos o clases (Figura 4):

- I. Hipoplasia uterina y agenesia
- II. Útero unicorne
- III. Útero didelfo
- IV. Útero bicorne
- V. Útero septado
- VI. Útero arcuato
- VII. Anomalías relacionadas al dietililbestrol (DES)

Clase I. Hipoplasia uterina/agenesia. Representa el 10% de las anomalías de los conductos de Müller (8). Se produce una falla temprana (alrededor de la 5ª semana de gestación) en el desarrollo embrionario, por razones desconocidas (1). La falta de desarrollo normal de los conductos de Müller causa distintos grados de agenesia o hipoplasia del útero, cérvix y dos tercios superiores de la vagina. El espectro de disgenesias incluye grados variables de alteraciones segmentarias tubáricas, del fondo y cuerpo uterino y a nivel de la vagina proximal (2,16).

El Síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hausser (Figura 5) consiste en una anomalía combinada caracterizada por la ausencia congénita del útero, cérvix y porción superior de la vagina (1,2,13). Su incidencia es de 1/4.000-5.000 mujeres, siendo la causa más frecuente de agenesia vaginal (1/4.000-10.000 mujeres), y la segunda causa de amenorrea primaria, sólo superada por la disgenesia gonadal (17). La función y morfología ovárica son normales, sin embargo, pueden encontrarse en posiciones ectópicas fuera de la pelvis, lo que podría hacer que se reporten como ausentes, implicando consecuencias en caso de terapias de fertilidad (18,19,20).

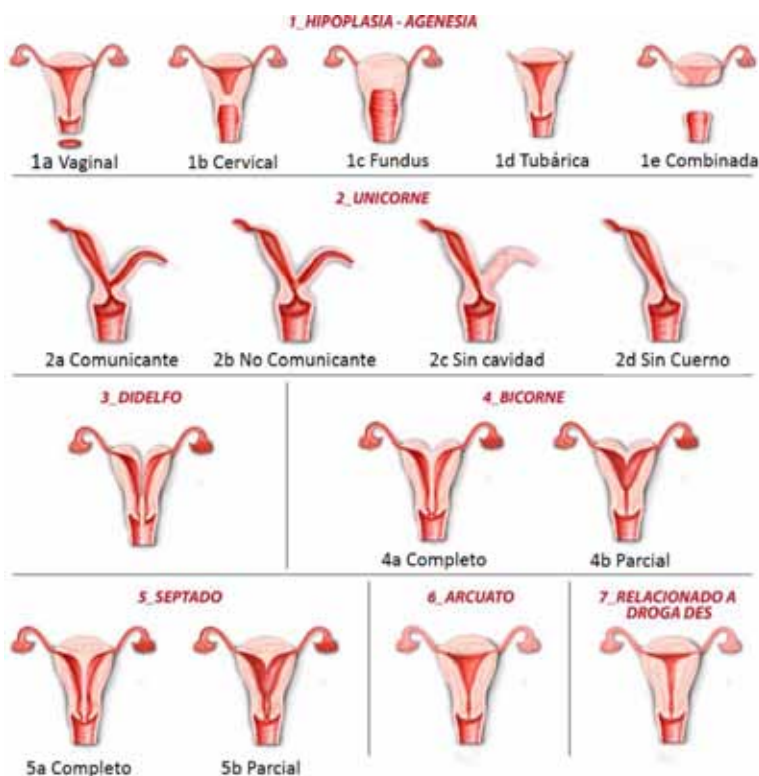


Figura 4. Clasificación de anomalías de los conductos de Müller según la American Fertility Society de 1988.

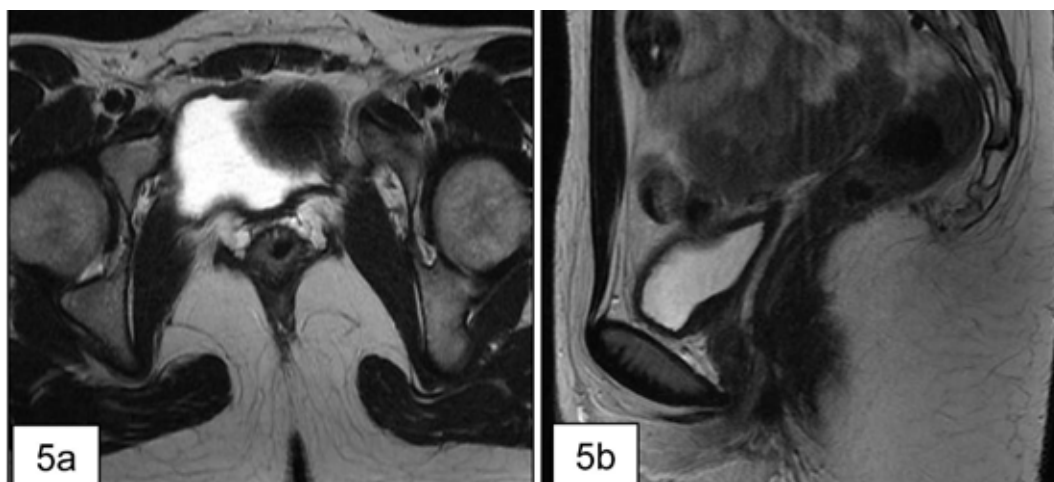


Figura 5. Síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser. (a) Imagen axial potenciada en T2 que demuestra ausencia de vagina entre la vejiga y el recto. (b) Imagen sagital potenciada en T2 que demuestra ausencia de tejido uterino.

Clase II. Útero unicorne (Figura 6). Representa el 20% de las anomalías müllerianas (21). Esta anomalía es producida por una agenesia unilateral del conducto de Müller. El útero es de pequeño tamaño, de forma curva y elongada, presenta un cuerno uterino y una trompa de Falopio lateralizados, que le dan la apariencia de un útero con “forma de plátano” (13,21).

Esta anomalía describe cuatro subtipos: sin cuerno rudimentario, con cuerno rudimentario con cavidad comunicante hacia el lado normal, con cuerno rudimentario con cavidad no comunicante hacia el lado normal y útero unicorne con cuerno

rudimentario sin cavidad. El útero unicorne sin cuerno rudimentario, tiene una frecuencia de 35% de los casos. Cuando está presente un cuerno rudimentario, no presenta cavidad en un 33% de los casos, siendo no comunicante en un 22% y comunicante en un 10% cuerno rudimentario sin cavidad uterina (13). La presencia de endometrio en un cuerno rudimentario no comunicante es un hallazgo importante que debe ser consignado, debido a que el flujo retrógrado puede causar endometriosis y adenomiosis, asimismo en caso de un cuerno no comunicante se puede producir hematometra e hematosalpinx (13,21).

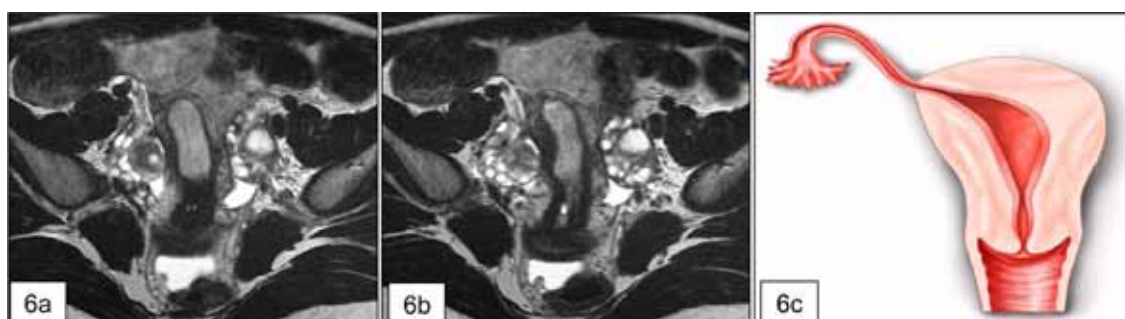


Figura 6. Útero unicorne sin cuerno rudimentario. (a) y (b) muestran cortes axiales potenciados en T2 que demuestran un cuerno uterino único. (c) ilustración de útero unicorne sin cuerno rudimentario.

Clase III. Útero didelfo. (Figura 7). Constituye el 5% de las anomalías müllerianas (12). Es el resultado de una falla en la fusión lateral de los conductos, desarrollándose cada conducto en forma independiente, con lo cual hay dos cavidades uterinas, que no se comunican entre sí, presencia de dos cuellos uterinos (bicollis) y 2 vaginas proximales, esta duplicación completa se presenta en dos tercios de los casos (13). Esta anomalía se asocia con un septo longitudinal vaginal en un 75% de los casos (2). En raras ocasiones se asocia a un septo vaginal transverso que causa hematometocolpos y endometriosis en forma secundaria (1,13). Característicamente el útero didelfo presenta cuernos ampliamente divergentes (13). En ausencia de obstrucción vaginal el útero didelfo es completamente asintomático (10).

Clase IV. Útero bicorne. (Figura 8). Es el resultado de la fusión incompleta de las porciones cefálicas de los conductos müllerianos, dando cuenta de un 10% de las anomalías de los conductos de Müller (12). Consiste en dos cavidades uterinas simétricas, cada una con una cavidad endometrial, sin embargo, cada cuerno uterino no está completamente desarrollado y son de menor tamaño que en el útero didelfo. Esta anomalía está caracterizada por la presencia de una hendidura en el contorno externo del fondo uterino mayor de 1 cm, que ayuda a distinguirlo del útero septado (1,22). Las cavidades uterinas se encuentran comunicadas en su porción caudal, más frecuentemente a nivel del istmo uterino. Se clasifica en útero bicorne completo si la hendidura se extiende hasta el orificio cervical interno y en útero bicorne parcial si se encuentra confinada al fondo uterino (22).

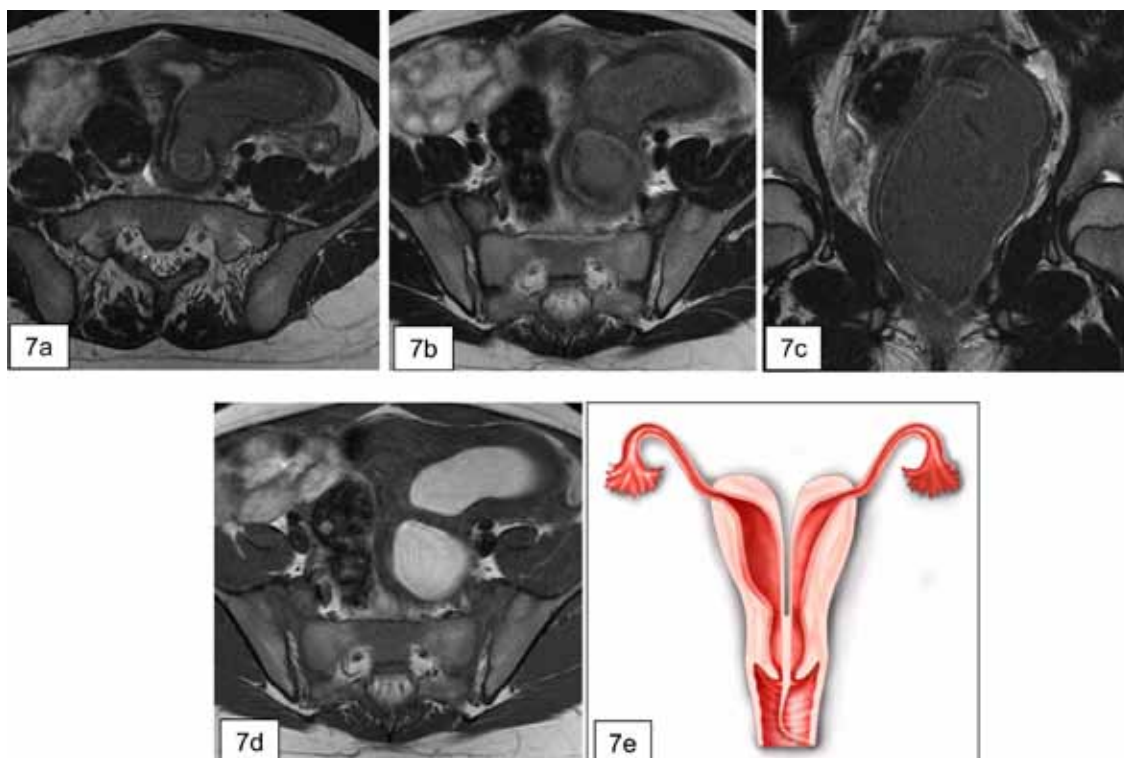


Figura 7. (a) y (b) corresponden a imágenes axiales potenciadas en T2 que demuestran dos cavidades uterinas no comunicadas entre ellas, con cuernos uterinos ampliamente separados (distancia intercornual de aproximadamente 7 cm) y presencia de dos cuellos uterinos. (c) imagen coronal potenciada en T2 que muestra la importante dilatación de la cavidad endometrial izquierda, con compresión del útero contralateral. (d) imagen axial potenciada en T1 que evidencia la cavidad endometrial del útero izquierdo dilatada con contenido hemático hiperintenso en esta secuencia. (e) ilustración de un útero didelfo.



Figura 8. Útero bicorne simétrico. Ambos cuernos se encuentran comunicados al cuello que es único, el cual presenta un fino septo en su línea media. (a) imagen sagital ponderada en T2. (b) imagen axial ponderada en T2. (c) ilustración del útero bicorne.

Cuando la hendidura de un útero bicorne completo alcanza el orificio cervical interno se clasifica como un útero bicorne con un cérvix simple (bicorne unicolis) y si la duplicación alcanza el orificio cervical externo se clasifica como útero bicorne con duplicación del cérvix (útero bicorne bicollis) (22). Si a la presencia de un útero bicorne bicollis se agrega la presencia de un septo vaginal longitudinal (25% de los casos) se hace indistinguible de un útero didelfo (13).

Clase V. Útero septado. (Figura 9). Esta malformación da cuenta del 55% de los casos de malformaciones müllerianas (23). Es resultado de un defecto de la regresión del septo útero-vaginal después de la fusión de los conductos paramesonéfricos, que puede ser completo cuando alcanza el orificio cervical externo o parcial en caso de terminar en posición más cefálica. El útero septado presenta

uno de los peores resultados reproductivos, con una alta tasa de abortos recurrentes en las mujeres portadoras de esta anomalía (2,22). Es fundamental diferenciar un útero septado de un útero bicorne o didelfo, debido a las distintas opciones de tratamiento (3). La forma de diferenciarlos es mediante la visualización del contorno del fondo uterino, que tiene una convexidad externa lisa en el caso de un útero septado. La presencia de una hendidura mayor de 1 cm está relacionada con útero didelfo o bicorne (13,22). Asimismo es importante distinguir si el septo está compuesto por tejido fibroso, muscular (de similar señal a la del miometrio), o una combinación de ambas, ya que el primero puede ser reparado por histeroscopia, mientras que el segundo requiere un abordaje transabdominal (1,23). La longitud del septo no parece tener relevancia en los resultados obstétricos (22).

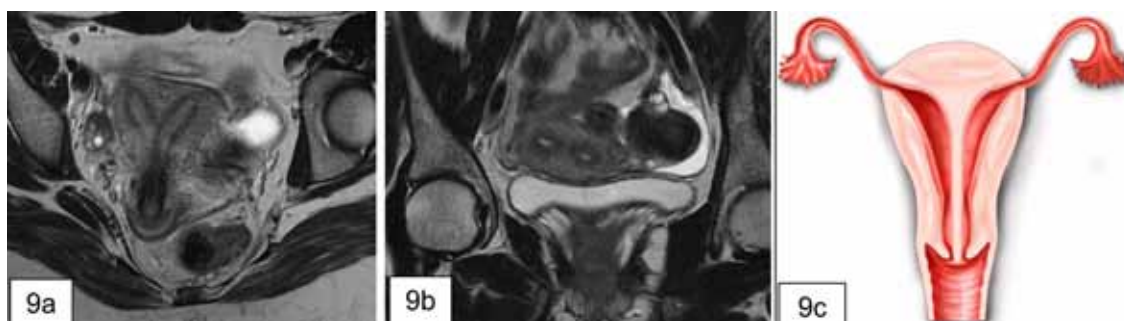


Figura 9. Útero septado parcial. (a) Imagen coronal potenciada en T2, en la que se observa una doble cavidad endometrial, por la presencia de un septo fibroso parcial que no alcanza el orificio cervical externo. (b) Imagen axial potenciada en T2 que demuestra un contorno plano del fondo uterino, sin indentación significativa. La distancia intercornual es de aproximadamente 3 cm y el ángulo intercornual es menor a 60°. Existe un canal cervical único, sin septo en su interior. (c) Ilustración de un útero septado.

Clase VI. Útero arcuato. (Figura 10). Se manifiesta como una discreta indentación en el canal endometrial a nivel del fondo uterino, con un contorno externo normal, sin división de los cuernos uterinos. Esta anomalía es resultado de una reabsorción incompleta del septo útero-vaginal. Algunos autores la consideran una variante normal uterina, ya que no genera impacto en los resultados obstétricos de las pacientes portadoras de esta anomalía. Sin embargo, se puede considerar su reparación en casos de abortos a repetición (1,3,12).

Clase VII. Anomalías asociadas al dietilestilbestrol (DES). El DES es un estrógeno sintético, usado hasta el año 1971. Este fármaco se asoció a adenocarcinoma de células claras de la vagina y múltiples alteraciones de las trompas, útero, cuello

uterino y vagina, que alcanzaba hasta un 69% de las pacientes expuestas en etapas fetales al medicamento. Los clásicos hallazgos son hipoplasia uterina, cavidad endometrial en forma de T y bandas de constricción del fondo uterino, entre otras anomalías encontradas (10,22).

CONCLUSIONES

La RM es una herramienta fundamental en la evaluación de la anatomía útero-vaginal y en el diagnóstico no invasivo de las anomalías müllerianas, permitiendo una adecuada caracterización y clasificación, para lo cual el radiólogo debe conocer la anatomía, embriología y clasificación de estas anomalías. El uso de imágenes multiplanares en relación al eje de un cuerpo uterino único o de los cuernos uterinos, es fundamental para la planificación quirúrgica. Asimismo permite diagnosticar los niveles de obstrucción en caso de tener endometrio funcionando, la presencia de un septo uterino caracterizando su longitud hacia caudal y la composición de éste.

REFERENCIAS

1. Chandler T, Machan L, Cooperberg P, Harris A, Chang S. Müllerian duct anomalies: from diagnosis to intervention. *Br J Radiol* 2009;82:1034-42.
2. Propst A, Hill J. Anatomic factors associated with recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000;18:341-50.
3. Junqueira B, Allen L, Spitzer R, Lucco K, Babyn P, Doria A. Müllerian duct anomalies and mimics in children and adolescents: Correlative intraoperative assessment with clinical imaging. *Radiographics* 2009;29:1085-103.
4. López-Clavijo C, de los Ríos L, Ibatá J. Prevalencia de anomalías müllerianas en un centro de medicina reproductiva. *Rev CES Med* 2012;26:155-64.
5. Chan Y, Jayaprakasan K, Zamora J, Thornton J, Raine-Fenning N, Coomarasamy A. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011;17:761-71.
6. Carrington B, Hricak H, Nuruddin R, Secaf E, Laros R, Hill E. Müllerian duct anomalies: MR imaging evaluation. *Radiology* 1990;176:715-20.
7. Pompili G, Munari A, Franceschelli G, Flor N, Meroni R, Frontino G, Fedele L, Cornalba G. Magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser Syndrome. *Radiol Med* 2009;114(5):811-26.
8. Yoder I. Diagnosis of uterine anomalies: Relative accuracy of MR imaging, endovaginal sonography, and hysterosalpingography. *Radiology* 1992;185:343.
9. Saleem S. MR Imaging diagnosis of uterovaginal anomalies: current state of the art. *Radiographics* 2003;23:e13-e13.

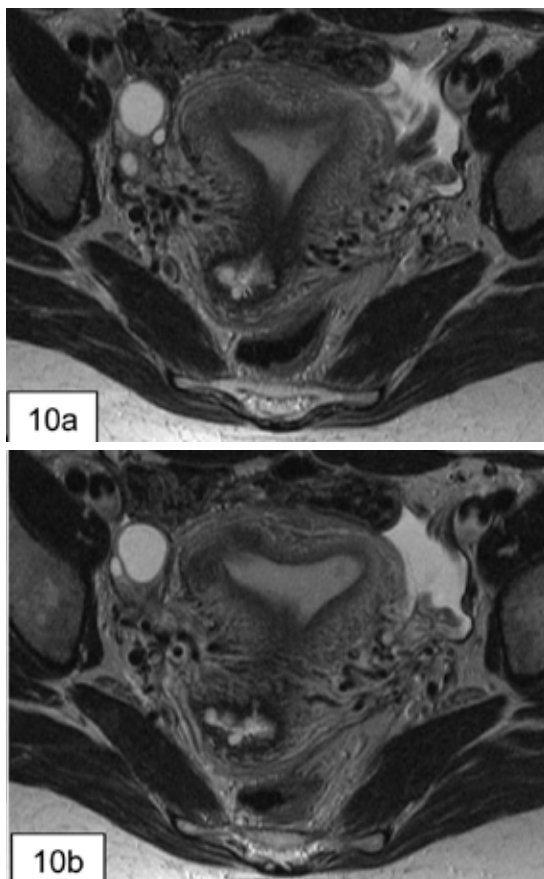


Figura 10. (a) y (b) imágenes axiales potenciadas en T2 que demuestran un útero prominente, observándose una discreta indentación del miometrio del fondo uterino a la cavidad endometrial, sin división de los cuernos uterinos. El fondo uterino presenta un contorno convexo normal.

10. Díaz N, Riaño Y, Barón J, Ulloa L, Camargo C, Carrillo J. Anomalías de los conductos de Müller: una visión sencilla. *Rev Colom Radiol* 2008;19:2397-407.
11. Sadler TW. El aparato genitourinario. *Langman Embriología Médica* 11ª ed. Barcelona: Editorial Lippincott Williams & Wilkins, 2009;235-63.
12. Troiano R, McCarthy S. Müllerian duct anomalies: imaging and clinical issues. *Radiology* 2004; 233:19-34.
13. Behr S, Courtier J, Qayyum A. Imaging of Müllerian Duct Anomalies. *Radiographics* 2012;32:E233-E250.
14. American Fertility Society-Birmingham Alabama. The American Fertility Society classification of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, Müllerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril* 1988;49:944-55.
15. Beguería R, Checa M, Castillo M, del Amo E, Carreras R. Malformaciones Müllerianas: clasificación, diagnóstico y manejo. *Ginecol Obstet Clín* 2009;10:165-9.
16. Yoo R, Cho J, Kim SY, Kim SH. Magnetic resonance evaluation of müllerian remnants in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome. *Korean J Radiol* 2013;14:233-9.
17. Pomés C, Barrena N. Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser: experiencia con vaginoplastia por tracción laparoscópica. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2003;68:42-8.
18. Strübbe E, Willemsen W, Lemmens J, Thijn C, Rolland R. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome: distinction between two forms based on excretory urographic, sonographic, and laparoscopic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1993;160:331-4.
19. Oppelt P, Renner S, Kellermann A, Brucker S, Hauser G, Ludwig K, Strissel P, Strick R, Wallwiener D, Beckmann M. Clinical aspects of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome: recommendations for clinical diagnosis and staging. *Hum Reprod* 2006;21:792-7.
20. Hall-Craggs M, Williams C, Pattison S, Kirkham A, Creighton S. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome: diagnosis with MR imaging. *Radiology* 2013;269:787-92.
21. Khati N, Frazier A, Brindle K. The unicornuate uterus and its variants: clinical presentation, imaging and associated complications. *J Ultrasound Med* 2012;31:319-31.
22. Congenital Malformations of the Uterus. En: Hamm B., Forstner R. (eds). *MRI and CT of the Female Pelvis. Medical Radiology*. Springer Berlin Heidelberg, 2007;49-60.
23. Homer H, Li T, Cooke I. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril* 2000;73:1-14.

Declaración: Los autores declaran que las figuras son originales y las imágenes corresponden a pacientes atendidas en la Institución.

Revista de Revistas

Comparación entre Ondansetrón y Doxilamina más Piridoxina para el tratamiento de las náuseas en el embarazo (1)

Oliveira LG, Capp SM, You WB, Riffenburgh RH, Carstairs SD. Ondansetron compared with doxylamine and pyridoxine for treatment of nausea in pregnancy. A randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2014;124:735-42.

Análisis crítico: Fernando Ferrer Márquez¹, Jorge A. Carvajal C. PhD.¹

¹Unidad de Medicina Materno-Fetal, División de Obstetricia y Ginecología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

RESUMEN (1)

Objetivo: Evaluar si el Ondansetrón o la combinación de Doxilamina y Piridoxina es superior para el tratamiento de las náuseas y los vómitos durante el embarazo. **Método:** Se realizó un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado en el que se asignaron a las embarazadas con náuseas y vómitos a 4 mg de Ondansetrón más una tableta de placebo o 25 mg de Piridoxina más 12,5 mg de Doxilamina durante 5 días. El resultado primario fue mejoría de las náuseas según escala analógica visual de 100-mm (EAV). Los resultados secundarios fueron una reducción en el vómito en la EAV y la proporción de pacientes que informaron sedación o constipación durante el uso de cualquiera de los regímenes de estudio. **Resultados:** Treinta y seis mujeres (18 en cada grupo) fueron asignadas al azar a Ondansetrón o Piridoxina más Doxilamina, de los cuales 13 (72%) y 17 (94%) completaron el seguimiento, respectivamente. No hubo diferencias entre los grupos con respecto a las características demográficas o de las náuseas basales de las pacientes. Los pacientes asignadas al azar a Ondansetrón con mayor probabilidad presentaron mejoría en sus náuseas en relación a su basal, en comparación con aquellos que utilizaron Piridoxina más Doxilamina en el transcurso de 5 días de tratamiento (mediana de la puntuación EAV disminuyó 51 mm [intervalo intercuartílico 37-64] en comparación con 20 mm [8-51]; $p=0,019$). Por otra parte, las mujeres que usaron el Ondansetrón reportaron menos vómitos (mediana EAV disminuyó 41mm

[intervalo intercuartílico 17-57] frente a 17 [24-38]; $p=0,049$). No hubo diferencias significativas entre los grupos con respecto a la sedación o constipación. **Conclusión:** Nuestra investigación demostró que el Ondansetrón es superior a la combinación de Piridoxina más Doxilamina en el tratamiento de las náuseas y emesis en el embarazo.

ANÁLISIS DE LA INVESTIGACIÓN

A. Relevancia clínica de la investigación

Hasta el 80% de las mujeres embarazadas experimentan algún grado de náuseas y vómitos en el embarazo (2). Aproximadamente en un tercio de estas mujeres, las náuseas y los vómitos en el embarazo provoca una carga clínica, psicológica y económica significativa, que afecta negativamente su relación de pareja, su eficiencia en el trabajo, pudiendo provocar deshidratación y eventualmente hospitalización (2,3).

Desde el punto de vista farmacológico se ha intentado con una variedad de medicamentos que han tenido éxito variable. Cabe destacar que existen pocos datos para orientar la elección de que fármaco antiemético utilizar para las náuseas y los vómitos durante el embarazo. Los estudios disponibles y la experiencia clínica apoyan el uso rutinario de Piridoxina, Metoclopramida, Ondansetron, y antihistamínicos como Doxilamina (2). La combinación de Piridoxina (vitamina B6) y Doxilamina es recomendado por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos como terapia de primera línea

para las náuseas y los vómitos en el embarazo. Sin embargo, a pesar de la falta de evidencia, los antagonistas de los receptores 5-hidroxitriptamina tipo 3 (Ondansetron), se ha convertido en el antiemético más prescrito para el tratamiento de las náuseas y los vómitos del embarazo en los Estados Unidos (1). No existen estudios prospectivos randomizados que evalúe la eficacia del uso de Ondansetron comparado con uno de los medicamentos más utilizados para este fin que corresponde a la combinación de Piridoxina y Doxalamina en pacientes embarazadas.

B. El estudio (1)

Diseño: Estudio clínico randomizado, controlado, doble ciego, realizado en el periodo comprendido entre octubre del 2012 y abril del 2013 en el centro médico naval de San Diego, California de los Estados Unidos de Norteamérica. **Pacientes:** 36 mujeres embarazadas con edad gestacional menor a 16 semanas con náuseas que requieren tratamiento asociado o no a vómitos. **Intervención:** 18 pacientes recibieron 4 mg de Ondansetron y dos cápsulas placebo cada 8 horas por un total de 5 días. **Comparación:** 18 pacientes recibieron una combinación de Piridoxina 25 mg más Doxalamina 12,5 mg cada 8 horas por un total de 5 días. **Resultado primario:** Reducción de las náuseas reportadas en la escala analógica visual de 100-mm (EAV). **Resultado secundario:** Reducción de los episodios de vómitos reportados en la (EAV) y la proporción de pacientes que reportaron sedación o constipación durante el tratamiento. **Resultados:**

El Ondansetron es superior al uso combinado de Piridoxina más Doxilamina en el tratamiento de las náuseas y vómitos durante el embarazo (Figura 1).

C. Análisis Crítico

Validez interna: Estudio con descripción apropiada de los criterios de inclusión y exclusión, randomizado, ciego, con ocultamiento de la secuencia de randomización, similitud de pacientes en ambos grupos, con seguimiento completo y análisis por intención de tratar. El tamaño muestral fue calculado para detectar una reducción de 25-mm en la escala análoga visual (EAV) entre los grupos con una desviación estándar de 22-mm y se respetó el cálculo del tamaño muestral. Se encontraron diferencias significativas en relación a los resultados primarios, y estas diferencias persisten en el análisis de peor escenario. El estudio no fue diseñado para mostrar diferencias significativas de los resultados secundarios (sedación y constipación en relación al uso de los medicamentos). Las náuseas y vómitos asociados al embarazo fueron medidos con una escala visual análoga que no ha sido especialmente validada para mujeres embarazadas. Otra posible limitación de este estudio fue que se realizó en solo un centro que atiende solo a miembros de la marina de los Estados Unidos y sus beneficiarios. **Validez externa:** El estudio es aplicable a nuestra población, y los medicamentos estudiados están disponibles en nuestro medio. El Ondansetron es considerado por la FDA como clase B por lo que su utilización es relativamente segura durante la gestación, sin embargo, la FDA no la recomienda para su utilización

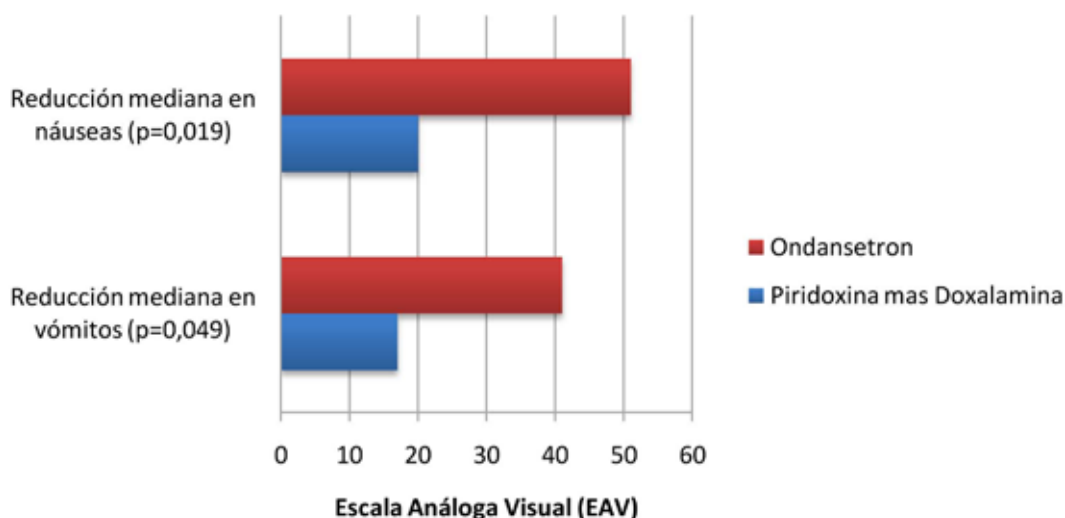


Figura 1. Reducción de náuseas y vómitos según escala análoga visual (mm) para cada medicamento.

en mujeres embarazadas. *Conclusión:* Estudio con bajo riesgo de sesgo, de modo que sus resultados deben ser considerados como válidos. La única duda es que el estudio demuestra una mejoría en una prueba diagnóstica (EVA), que no necesariamente se relaciona con una mejoría clínicamente significativa en resultados relevantes como la necesidad de hospitalización, la deshidratación, la necesidad de otros tratamientos, etc. Consideramos que este estudio hace razonable estudiar la implementación clínica de este fármaco en este medio como una alternativa al uso actual de Doxilamina y Piridoxina, especialmente cuando exista fracaso al tratamiento.

REFERENCIAS

1. Oliveira LG, Capp SM, You WB, Riffenburgh RH, Carstairs SD. Ondansetron Compared With doxylamine and pyridoxine for treatment of nausea in pregnancy. A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2014;124:735-42.
2. Niebyl JR. Clinical practice. Nausea and vomiting in pregnancy. *N Engl J Med* 2010;363:1544-50.
3. Jarvis S, Nelson-Piercy C. Management of nausea and vomiting in pregnancy. *BMJ* 2011;342:d3606.

Crónica

21 de marzo: Día mundial del Síndrome de Down

(Disponible en: <http://www.un.org/es/comun/docs/?symbol=A/RES/66/149>)

Naciones Unidas A/RES/66/149

Asamblea General

Distribución general

29 de febrero de 2012

Resolución aprobada por la Asamblea General el 19 de diciembre de 2011

[Sobre la base del informe de la Tercera Comisión (A/66/462/Add.1)]

66/149. Día Mundial del Síndrome de Down.

La Asamblea General,

Recordando el Documento Final de la Cumbre Mundial 2005¹ y la Declaración del Milenio², así como los resultados de las grandes conferencias y cumbres de las Naciones Unidas en las esferas económica y social y otras esferas conexas,

Recordando también la Convención sobre los derechos de las personas con discapacidad³, en virtud de la cual las personas con discapacidad deberán disfrutar de una vida plena y digna, en condiciones que aseguren su dignidad, fomenten su autonomía y faciliten su participación activa en la comunidad y su goce pleno de todos los derechos humanos y libertades fundamentales en igualdad de condiciones con las demás personas, y por la cual los Estados partes se comprometen a adoptar medidas inmediatas, efectivas y pertinentes para que toda la sociedad tome mayor conciencia respecto de las personas con discapacidad,

Afirmando que garantizar y promover la plena realización de todos los derechos humanos y libertades fundamentales de todas las personas con discapacidad es esencial para alcanzar los objetivos de desarrollo convenidos internacionalmente,

Consciente de que el síndrome de Down es una combinación cromosómica natural que siempre ha formado parte de la condición humana, existe en todas las regiones del mundo y habitualmente tiene

efectos variables en los estilos de aprendizaje, las características físicas o la salud,

Recordando que el acceso adecuado a la atención de la salud, a los programas de intervención temprana y a la enseñanza inclusiva, así como la investigación adecuada, son vitales para el crecimiento y el desarrollo de la persona,

Reconociendo la dignidad inherente, la valía y las valiosas contribuciones de las personas con discapacidad intelectual como promotores del bienestar y de la diversidad de sus comunidades, y la importancia de su autonomía e independencia individual, en particular la libertad de tomar sus propias decisiones,

1. Decide designar el 21 de marzo Día Mundial del Síndrome de Down, que se observará todos los años a partir de 2012;

2. Invita a todos los Estados Miembros, las organizaciones competentes del sistema de las Naciones Unidas y otras organizaciones internacionales, así como a la sociedad civil, incluidas las organizaciones no gubernamentales y el sector privado, a que observen debidamente el Día Mundial del Síndrome de Down con miras a aumentar la conciencia pública sobre esta cuestión;

3. Alienta a los Estados Miembros a que adopten medidas para que toda la sociedad tome mayor conciencia, especialmente a nivel familiar, respecto de las personas con síndrome de Down;

4. Solicita al Secretario General que señale la presente resolución a la atención de todos los Estados Miembros y organizaciones de las Naciones Unidas.

89ª sesión plenaria
19 de diciembre de 2011

REFERENCIAS

- 1 Véase la resolución 60/1.
- 2 Véase la resolución 55/2.
- 3 Naciones Unidas, Treaty Series, vol. 2515, núm. 44910.

Carta al Editor

Porqué el proyecto de ley sobre aborto inducido en 3 causales no es presentable ni viable

Se han iniciado los trámites legislativos para el proyecto de ley que el Gobierno ha enviado con el fin de autorizar el aborto en tres situaciones. No es esperable que de aprobarse ese proyecto disminuyan las muertes maternas en nuestro país, o que se reduzcan las violaciones, o que mejore la calidad del diagnóstico prenatal. Pero quienes presentan este proyecto tampoco pretenden esto.

Los argumentos de quienes están a favor del aborto han ido modificándose a medida que son contrarrestados por la evidencia disponible, y lo que resta es el pensamiento de que la mujer es dueña de su propio cuerpo y de que el feto in útero no es un ser humano con los mismos derechos que los demás.

El proyecto de ley que el Gobierno ha enviado para legislar a favor del aborto tiene 31 páginas de texto. Más de las 20 primeras me hicieron recordar lo que mis profesores me hacían cuando intentaba escribir mis primeros trabajos para publicar: borraban casi todo lo que había escrito y dejaban un párrafo pequeño en la introducción.

Se mencionan en esas páginas los 54 casos de muertes maternas ocurridos en el país en el año 2012 y se dice que ese número pudo haberse reducido si hubiese existido la posibilidad de interrumpir el embarazo. **Esto es falso.** Las muertes por enfermedad hipertensiva del embarazo o por hemorragia del postparto no son prevenibles y los embarazos se interrumpen cuando deben interrumpirse, independiente de la edad gestacional, en todos los centros del país. Para evitar estos casos habría que evitar todos los embarazos.

Se mencionan alrededor de 500 casos anuales de recién nacidos incompatibles con la vida. **¿A qué se llama incompatible con la vida?** Hoy existen reportes de recién nacidos anencéfalos que han vivido meses. Las madres con fetos con malformaciones incompatibles con la vida necesitan ser acogidas y acompañadas. El diagnóstico de incompatibilidad no está libre de error.

En la página 14 se menciona una observación del 2006 donde los abortos clandestinos serían la causa principal de mortalidad materna, **lo que es falso.** El aborto provocado no es en Chile un

problema de salud pública (se pueden revisar editoriales y artículos de la Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología).

En la página 17 se menciona que la presentación del proyecto de ley tiene como fundamento el respeto por la vida. **Esto es naturalmente una ironía.**

En la página 18 se menciona que el proyecto *“permitirá incorporar en las prestaciones de salud el control preconcepcional y el diagnóstico de patologías preexistentes, la adecuada derivación del alto riesgo, el diagnóstico precoz y oportuno de alteraciones estructurales genéticas o congénitas incompatibles con la vida extrauterina, el trato digno a las mujeres...”* **Esto es falso,** porque está incorporado hace mucho tiempo y el Ministerio de Salud puede avalar esto.

El diagnóstico, según el proyecto, *lo hace un médico cirujano.* Esto es lo mismo que si uno hiciera un proyecto de ley (Auge, por ejemplo) que dijera que cuando un paciente requiere una cirugía cardíaca, el procedimiento lo debe hacer un médico cirujano (y no un especialista).

Según el proyecto el aborto por violación no puede esperar el proceso penal o tal proceso no puede imponerse a la mujer. **¿Y si no es violación?** Las madres violadas sometidas a un aborto reciben con éste una agresión más. De hecho las instituciones u organizaciones que acogen a estas madres muestran que una gran mayoría de ellas no se practica un aborto y desea finalmente quedarse con su hijo/a.

Se ha sugerido que existen emergencias respecto a la necesidad de interrumpir un embarazo y provocar entonces el aborto. **Esto es falso.** Los embarazos ectópicos o las hemorragias masivas se han intervenido siempre en el país, sin demora alguna, gracias a la generosidad y eficacia del personal de salud a lo largo de todo el país.

El proyecto de ley establece como primera causal para interrumpir el embarazo, el riesgo vital presente o futuro de la mujer. Dado que patologías del embarazo se pueden asociar a patologías en el largo plazo, igual que como se mencionó respecto de hipertensión y hemorragias, **habría que evitar todo embarazo para reducir estos riesgos.**

Cuando se plantea interrupción del embarazo a las 18 semanas, queda en evidencia que el grueso

público y los parlamentarios ignoran completamente lo que están diciendo, porque ignoran las dificultades y complicaciones inherentes a tal interrupción a esa edad gestacional.

Finalmente, las Naciones Unidas han declarado, a partir de una resolución aprobada por la asamblea general del 19 de diciembre del 2011, el día 21 de marzo como el día mundial del síndrome de Down. Esta resolución no se compadece de aquellas que buscan el aborto eugenésico, cuya causa fundamental es el síndrome de Down, dado que esta es la alteración cromosómica más frecuente en la especie humana; esta resolución no es consistente con los argumentos de los mismos organismos internacionales que el proyecto de aborto cita para intentar demostrar nuestro "atraso".

Si se utiliza respecto del aborto la filosofía de la medicina basada en evidencias para ofrecer a nuestras pacientes aquellas intervenciones que se ha probado (a través de trabajos metodológicamente adecuados) que son beneficiosas, legislar a favor del aborto carece de toda evidencia para sostener que sea beneficioso para las madres, sus familias, o la sociedad en general.

Dr. Enrique Oyarzún E.
Profesor Titular.
División de Obstetricia y Ginecología.
Facultad de Medicina.
Pontificia Universidad Católica de Chile.