

Editorial

VACUNA CONTRA VIRUS PAPILOMA HUMANO: ¿SUEÑO O REALIDAD EN LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO EN CHILE?

En el año 2005, se estimó que ocurrieron alrededor de 500.000 nuevos casos de cáncer de cuello uterino, siendo cerca del 80% de esos casos diagnosticados en países en vías de desarrollo (OMS). Se estima que cada año aproximadamente 273.000 mujeres fallecen por esta causa (una muerte cada dos minutos). Lamentablemente, menos del 50% de las mujeres diagnosticadas con cáncer invasor en esos países, sobreviven más de 5 años y muchas de las víctimas de este flagelo son mujeres jóvenes en edad fértil y/o con hijos en edad escolar. En contraste, en los países desarrollados la sobrevivida alcanza cifras del 66% a 5 años. Estas diferencias se explican tanto por la ausencia o falencias de políticas de tamizaje (prevención secundaria) como por la carencia de normativas y recursos económicos suficientes que permitan un manejo estandarizado, oportuno y de calidad para el tratamiento de este cáncer.

En Chile, durante el año 2004, aproximadamente 1.200 nuevos casos de cáncer cérvico-uterino fueron diagnosticados, resultando en 676 muertes de acuerdo a los registros de estadísticas vitales publicados por el Instituto Nacional de Estadísticas (tasa 8,38/100.000 mujeres). Así el cáncer de cuello uterino constituye en nuestro país, la quinta causa de muerte por cáncer en la mujer. Cabe destacar que los esfuerzos en alcanzar una cobertura vigente adecuada en el tamizaje, y la aplicación de normativas tendientes a homogeneizar las conductas terapéuticas, han permitido una reducción sostenida en la mortalidad por cáncer de cuello uterino en los últimos 17 años.

En la actualidad, la evidencia médica señala a los subtipos de alto riesgo del virus papiloma humano como los responsables del desarrollo de las neoplasias intraepiteliales de alto grado y del cáncer cérvico-uterino. La lista actual de subtipos de

VPH que guardan relación con cáncer cérvico-uterino incluye 15 de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, entre los más relevantes) 3 de posible alto riesgo (26, 53 y 66) y 12 de bajo riesgo (6, 11, etc.). Los subtipos 16 y 18 han sido identificados como los más prevalentes en el cáncer cérvico-uterino a nivel mundial, existiendo variaciones regionales, esta relación alcanza hasta un 66%. El DNA viral se ha identificado en el 99,7% de los casos de cánceres invasores. La inmensa mayoría de las mujeres expuestas al virus papiloma desarrollan una infección transitoria, y se hacen negativas al virus en un plazo variable de hasta 24 meses. En otros casos, el virus puede persistir por meses e incluso años, cuando se establece esta infección persistente, por un virus de alto riesgo, se genera el factor más importante para la carcinogénesis viral. De esta manera la historia natural de la enfermedad refleja una falla del sistema inmunológico para controlar el virus localmente, situación que es mucho más frecuente con los subtipos 16 y 18.

Frente a la clara evidencia de relación (causa-efecto) entre el virus y la enfermedad, se abre la posibilidad cierta de efectuar prevención primaria de la misma, mediante una vacuna, similar al caso de la vacuna contra hepatitis B que previene el cáncer hepático. Las vacunas de tipo profiláctico son las que más han avanzado en su desarrollo y pueden mostrar resultados más sólidos. En su composición, corresponden a extractos proteicos purificados desde la cápsula viral (proteína L1) que por condiciones físico-químicas tienden a agregarse en pequeñas partículas virales que semejan al virus papiloma, las VLPs (virus-like particles). Estas partículas virus-símil poseen la capacidad de inducir una respuesta inmune generando anticuerpos capaces de neutralizar la acción del

virus, sin generar la enfermedad. Los resultados comunicados hasta ahora son muy categóricos respecto de su seguridad, alta inmunogenicidad y eficacia en prevenir la infección tanto transitoria como persistente, así como el desarrollo de lesiones intraepiteliales asociadas a los subtipos virales para los cuales la vacuna ha sido diseñada.

Si un programa de prevención secundaria, mediante tamizaje citológico, con cobertura adecuada (sobre el 80%) y un tratamiento eficaz y oportuno, son capaces de prevenir el 70% de los casos de cáncer cérvico-uterino, la implementación de un programa de vacunación eficiente, integrado a las medidas actualmente vigentes, podría evitar hasta el 90% de las muertes.

Sin embargo, antes de implementar un programa de vacunación, muchas interrogantes se deben dilucidar, como a quién y a qué edad vacunar. La elección de un rango etario en la preadolescencia y adolescencia para optimizar los efectos de la vacunación, pareciera ser el más oportuno a fin de obtener protección antes del inicio de la actividad sexual y del eventual contacto con la infección viral. Esto hace necesario implementar políticas de educación sanitaria en colegios y grupos de padres con el objeto de difundir los beneficios que se persiguen y disipar dudas respecto del peligro de inducir conductas de iniciación sexual más precoz o de sexo libre sin protección, por el hecho de una vacunación ligada a una enfermedad de transmisión sexual.

También será necesario diseñar campañas educativas para evitar confusiones en relación a los conceptos de tamizaje y vacunación, malas interpretaciones que podrían llevar a descuidar efectivas medidas vigentes de prevención secundaria, tanto en la población femenina adulta como en los establecimientos y profesionales prestadores de salud. Se hace necesario también lograr un acuerdo respecto de los contenidos que deberían tener las campañas de vacunación para así lograr el máximo de aceptación. La vacunación masculina es otro punto de dudas. Se acepta, por ahora,

que su costo efectividad sería dudoso, pero es poco lo que se sabe en relación a los beneficios epidemiológicos o clínicos esperables. Más aún, no se sabe cuanto durará la protección efectiva de la vacuna y si ésta podrá generar inmunidades cruzadas estables. Con un seguimiento que a la fecha lleva casi 5 años, los niveles de anticuerpos son adecuados, no se sabe aún si serán necesarios refuerzos de vacuna a lo largo de la vida, así como tampoco el rol que podrían jugar las infecciones naturales.

Lo anterior hará necesario mantener aquellos programas de prevención mediante tamizaje citológico (en aquellos países que lo poseen como Chile), durante un largo período de tiempo, hasta alcanzar una cobertura de inmunización adecuada en la población femenina, así como también hasta lograr un seguimiento de largo plazo a la población inmunizada, que permita una respuesta a las interrogantes actuales. Lo anterior implicará un aumento de los costos a corto plazo en los Programas de Control de Cáncer de Cuello Uterino.

La disponibilidad a muy corto plazo de dos vacunas para aquellos subtipos de virus papiloma humano más frecuentemente relacionados con cáncer de cuello uterino debería generar una gran expectativa, debido a su rol esperado en la dramática disminución en la morbilidad y mortalidad por este cáncer, a largo plazo, así como un fuerte impacto económico y emocional al limitar el número de citologías alteradas.

En el presente número de la Revista de la Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología se publican tres trabajos relacionados con este tema, los cuales son un valioso aporte de la realidad nacional en este campo.

Dr. EUGENIO SUÁREZ P.

Dr. MAURICIO CUELLO F.

Dr. OMAR NAZZAL N.

Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología.

Trabajos Originales

ANÁLISIS DE RESISTENCIA INSULÍNICA, TOLERANCIA A LA GLUCOSA Y TESTOSTERONA EN MUJERES JÓVENES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO AGRUPADAS POR ÍNDICE DE MASA CORPORAL

María José del Río V.^{1,a}, Juan Pablo Ramírez M.^{1,a}, Manuel E. Cortés C.^{2,b}, Gerardo Martí O.^{3,c}, Ana Godoy R.^{2,4,d}, Pilar Vigil P. PhD^{2,4}

¹Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. ²Unidad de Reproducción y Desarrollo, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile. ³Escuela de Ingeniería, Facultad de Ingeniería, Pontificia Universidad Católica de Chile. ⁴Fundación Médica San Cristóbal.

^aLicenciados en Medicina. ^bTesista de Ciencias Biológicas. ^cLicenciado en Ciencias de la Ingeniería. ^dBioquímico.

RESUMEN

Antecedentes: El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es el desorden endocrino más común en las mujeres en edad reproductiva. Han sido asociadas al SOP resistencia a la insulina, obesidad y diabetes mellitus. **Objetivo:** Analizar en mujeres con SOP la relación entre testosterona, obesidad y problemas en el metabolismo de carbohidratos. **Pacientes y Métodos:** 60 pacientes, entre 14-32 años, fueron diagnosticadas según Consenso de Rotterdam. Se midió testosterona total (T_{total}), se realizó un test de tolerancia oral a glucosa e insulina (TTOG-I) y se calculó índice de masa corporal (IMC) en todas las pacientes. La distribución de cada variable y la relación entre testosterona y las otras variables fueron analizadas. **Resultados:** La media de T_{total} en todas las pacientes fue 2,2 nmol/L; 71,7% de los sujetos presentan IMC normal, 21,7% presentan IMC sobrepeso y 6,6% presenta IMC obeso. La media de T_{total} para cada grupo según IMC fue 2,2 nmol/L para normal y sobrepeso, y 2,75 nmol/L para obeso. Para TTOG-I, 43,3% tiene respuesta normal, con media de $T_{total} = 2,2$ nmol/L y media de IMC = 22,3 kg/m², 56,7% tiene respuesta anormal, con media de $T_{total} = 2,19$ nmol/L e IMC = 23,1 kg/m². Las pacientes normales y sobrepeso muestran respuesta similar al TTOG-I. Todas las pacientes obesas tienen TTOG-I alterado. **Conclusiones:** La alta prevalencia de desórdenes metabólicos apoya el hecho que éstos deben ser estudiados en estas pacientes. La ausencia de correlación significativa entre T_{total} y las otras variables sugiere que en el SOP múltiples factores están involucrados y que éste incluye diferentes subpoblaciones de pacientes, que requieren un diagnóstico adecuado. La clasificación de las pacientes con SOP en subgrupos podría ser útil antes del inicio del tratamiento.

PALABRAS CLAVES: *Resistencia insulínica, índice de masa corporal, testosterona, síndrome de ovario poliquístico*

SUMMARY

Background: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder during a women's reproductive years. Insulin resistance, obesity and diabetes mellitus have been correlated to PCOS. **Objective:** To analyze in PCOS patients, the relationship between testosterone, obesity and carbohydrate metabolism disorders. **Patients and Methods:** Sixty patients, aged 14-32, were diagnosed

with PCOS following the Rotterdam Consensus. Total testosterone, 2-h oral glucose tolerance test (OGTT), and body mass index (BMI) were performed in all patients. The distribution of each variable and the relationship between testosterone and the other variables were analyzed. *Results:* The mean total testosterone concentration was 2.2 nmol/L. 71.7% of the subjects showed a normal BMI, 21.7% were overweight and 6.6% were obese. Total testosterone levels (mean) for each BMI were 2.20 nmol/L for both normal and overweight, and 2.75 nmol/L for obese. In respect to the OGTT, 43.3% had a normal response, with a mean total testosterone value of 2.2 nmol/L and a mean BMI of 22.3 kg/m², while the remaining 56.7% had an abnormal response, with a mean total testosterone value of 2.19 nmol/L and a BMI of 23.1 kg/m². While no correlation was observed with normal and overweight patients all obese subjects had an altered OGTT. *Conclusions:* The high prevalence of metabolic disorders reinforces the need for these parameters to be studied in PCOS patients. The absence of correlation between total testosterone and the other variables, suggests that in PCOS multiple factors are involved and that this syndrome includes different sub-populations of patients that require a revised diagnosis. Therefore, classification of PCOS patients into subgroups would be clinically advantageous before the initiation of treatment.

KEY WORDS: *Insulin resistance, body mass index, testosterone, polycystic ovary syndrome*

INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un desorden endocrino-metabólico definido como una disfunción ovulatoria causada por hiperandrogenismo y/o hiperandrogenemia. Es una alteración común en mujeres en edad fértil, con una prevalencia entre 5 y 10% (1-5). Aunque es considerada una patología propia de la edad reproductiva, se sabe que algunas manifestaciones también pueden surgir en etapas tempranas de la vida, incluso durante el período intrauterino (6-9).

En el SOP, la disfunción ovulatoria se manifiesta por ciclos irregulares o anovulatorios, aspecto poliquístico de los ovarios en su examen ecográfico, cambios en el estado emocional y disminución del potencial fértil (10,11). Debido a la hiperandrogenemia puede aparecer acné, aumento del vello o hirsutismo, cabello y piel grasa, tendencias compulsivas, cambios antropométricos y alopecia androgénica (12).

La presencia de problemas metabólicos en mujeres con hiperandrogenismo se conoce desde 1921, cuando Achard y Thiers realizaron la primera descripción de la relación entre excesos de andrógenos en mujeres y alteraciones en el metabolismo de carbohidratos en su clásico estudio "diabetes de las mujeres barbudas" (13). A comienzos de la década del 80 Burghen y cols. (14) comunicaron una correlación significativa entre los niveles de andrógenos y los de insulina en pacientes con SOP, encontrándose algunos años más tarde resistencia a la insulina (RI) y SOP en mujeres tanto obesas como normales (15). Algunos estudios han demostrado que al menos 50% del

total de pacientes con SOP presenta obesidad (1,16,17), siendo ésta predominantemente de tipo andrógena o central, manifestándose por un índice cintura/cadera aumentado (>0,85). Este tipo de obesidad se ha asociado con hiperandrogenemia, RI, baja tolerancia a la glucosa (BTG) y dislipidemia (18-21). Además, se ha observado una fuerte asociación entre SOP y alteraciones metabólicas; ≈40% de las pacientes presenta BTG (15), 50% presentaría RI (2,22), y hasta un 10 a 15% presentará diabetes mellitus tipo II hacia la cuarta década de vida (23,24).

El objetivo del presente trabajo fue analizar en pacientes con SOP la relación existente entre testosterona, obesidad y alteraciones del metabolismo glucídico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se estudió una población de 60 pacientes que consultaron en la Fundación Médica San Cristóbal, a las cuales se les diagnosticó SOP según el Consenso de Rotterdam (25). Según éste, es diagnóstico de SOP dos de los tres siguientes criterios: 1) oligo o anovulación, 2) hiperandrogenismo con o sin hiperandrogenemia; y 3) aspecto de ovarios poliquísticos en el examen ultrasonográfico. Se excluyeron las pacientes que presentasen otras patologías que expliquen el cuadro clínico, como hiperplasia suprarrenal congénita, hiperprolactinemia, hipotiroidismo, síndrome de Cushing y tumores secretores de andrógenos (25), y a aquellas que en los últimos seis meses hayan ingerido fármacos que afectasen los niveles de hormonas sexuales o el metabolismo de carbohidratos.

En la primera consulta se les calculó el IMC (peso/talla²). Luego se les tomó una muestra de sangre, con la que se midió la concentración de testosterona total (nmol/L). El metabolismo glucídico se estudió mediante el test de tolerancia oral a la glucosa e insulina (TTOG-I), con una carga inicial de 75 g de glucosa, midiendo glicemia e insulina basal a los 30, 60, 90 y 120 min.

Se consideró una respuesta glicémica normal cuando la glicemia basal fue <100 mg/dL, a los 120 min <140 mg/dL y ningún valor >160 mg/dL (26). La respuesta insulínica se consideró normal con insulina basal <15 μ UI/mL, a los 120 min <60 μ UI/mL y ningún valor >100 μ UI/mL. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Pontificia Universidad Católica de Chile y por el Comité de Ética de la Fundación Médica San Cristóbal.

La testosterona total fue medida mediante el método inmunoenzimático (BioMerioux®). La glicemia fue medida a través del método de glucosa oxidasa-peroxidasa (Wiener®) y la insulina con el método de quimioluminiscencia (DPC, Immulite 2000®).

Se analizaron las siguientes variables: distribución de la edad, distribución del IMC, relación entre IMC y niveles plasmáticos de testosterona total, relación entre los niveles de testosterona total y respuesta al TTOG-I, y relación entre IMC y respuesta al TTOG-I.

Se caracterizó cada una de las variables a estudiar a través de las distintas medidas para variables numéricas. Luego se realizó un análisis bivariado entre testosterona total y cada una de las otras variables (IMC, glicemia basal e insulina basal). Para esto se realizó un ANDEVA y se obtuvo el coeficiente de correlación (r) entre las variables. El análisis se efectuó con un intervalo de confianza del 95%.

RESULTADOS

La media (\pm DE) de edad de la población fue 20 años \pm 4,11 (rango: 14 a 32 años). La media (\pm DE) de testosterona total fue 2,2 nmol/L \pm 0,82.

Distribución del IMC y relación de éste con niveles de testosterona: 71,7% ($n=43$) de las pacientes presentó peso normal (IMC <25 kg/m²), 21,7% ($n=13$) presentó sobrepeso (25 kg/m² \geq IMC \leq 29,9 kg/m²) y 6,6% ($n=4$) eran obesas (IMC \geq 30kg/m²) (Figura 1). Las medias de testosterona total para los distintos grupos fueron 2,20 nmol/L para IMC normal, 2,20 nmol/L para IMC sobrepeso y 2,75 nmol/L para IMC obeso, existiendo entre ellos diferencia no significativa, $p=0,56$ (Figura 2).

Respuesta al TTOG-I y su relación con los niveles de testosterona: En cuanto al TTOG-I, un 43,3% tuvo una respuesta glicémica e insulínica normal (media de testosterona =2,2 nmol/L), 30% presentó RI (media de testosterona =2,19 nmol/L), 11,7% mostró BTG (media de testosterona = 2,36

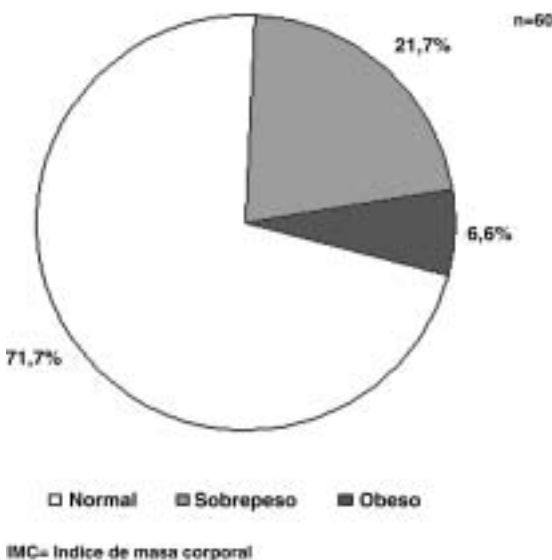


Figura 1. Distribución de la población estudiada según índice de masa corporal.

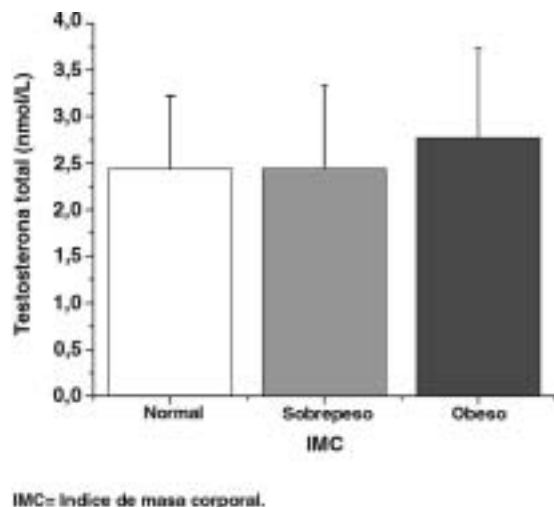
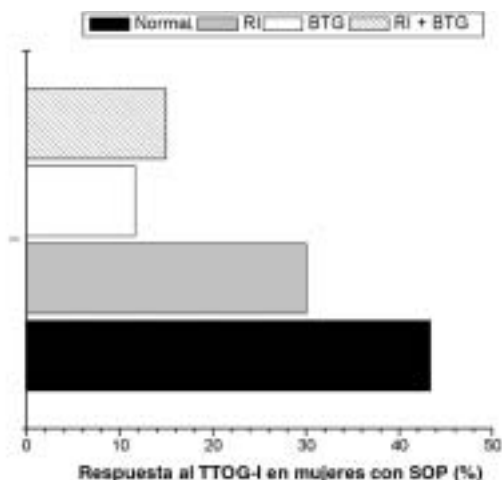


Figura 2. Niveles de testosterona total en los diferentes grupos según índice de masa corporal.

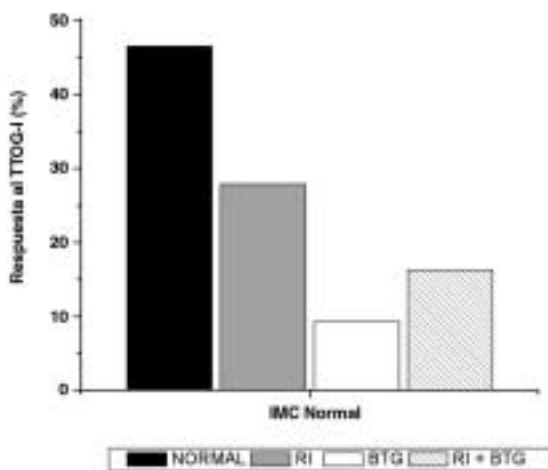


TTOG-I= test de tolerancia oral a la glucosa e insulina; RI= resistencia a la insulina; BTG= baja tolerancia a la glucosa; SOP= síndrome de ovario poliquístico.

Figura 3. Distribución de la población estudiada según respuesta al TTOG-I.

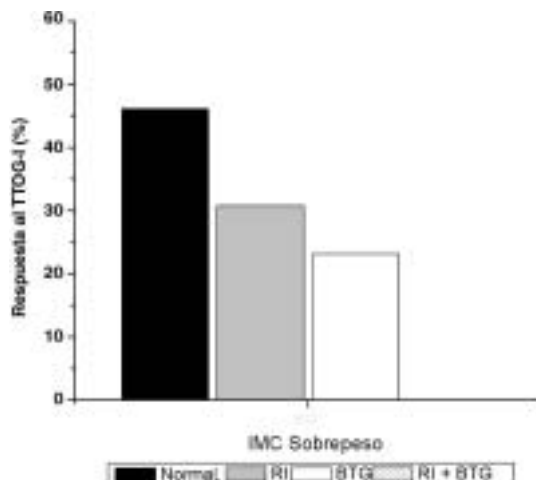
nmol/L) y un 15% presentó ambas alteraciones (media de testosterona =2,08 nmol/L) (Figura 3). En total, 56,7% mostró una respuesta alterada al TTOG-I (media de testosterona =2,2 nmol/L).

Relación entre IMC y respuesta al TTOG-I: La media de IMC para el grupo con un TTOG-I de respuesta normal fue 22,3 kg/m² y para el grupo con respuesta alterada fue 23,1 kg/m², diferencias no significativas, p= 0,17.



TTOG-I= test de tolerancia oral a la glucosa e insulina; IMC= índice de masa corporal; RI= resistencia a la insulina; BTG= baja tolerancia a la glucosa.

Figura 4. Respuesta al TTOG-I para índice de masa corporal normal.

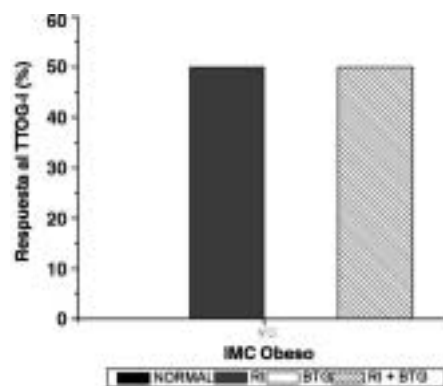


TTOG-I= test de tolerancia oral a la glucosa e insulina; IMC= índice de masa corporal; RI= resistencia a la insulina; BTG= baja tolerancia a la glucosa.

Figura 5. Respuesta al TTOG-I para índice de masa corporal sobrepeso.

Según IMC, la distribución de respuesta para el TTOG-I fue similar para el grupo IMC normal (46,5% normal, 27,9% con RI, 9,3% con BTG, 16,3% para ambas alteraciones) (Figura 4) e IMC sobrepeso (46,1% normal, 30,8% con RI, 23,1% con BTG, 0% para ambas alteraciones) (Figura 5), contra el grupo IMC obesas, en que el 100% presentó alguna alteración metabólica (50% con RI, 50% con ambas alteraciones) (Figura 6).

En cuanto a la correlación entre testosterona y las distintas variables, los resultados fueron los



TTOG-I= test de tolerancia oral a la glucosa e insulina; IMC= índice de masa corporal; RI= resistencia a la insulina; BTG= baja tolerancia a la glucosa.

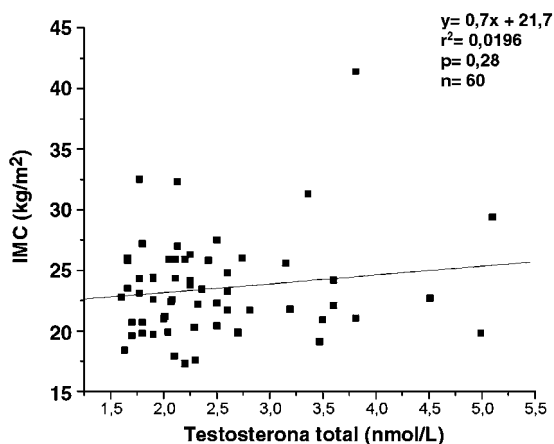
Figura 6. Respuesta al TTOG-I para índice de masa corporal obeso.

siguientes: para testosterona e IMC, $r = 0,14$, $p = 0,28$ (Figura 7); para testosterona y glicemia basal, $r = 0,24$, $p = 0,07$ (Figura 8); para testosterona y glicemia a 120 min, $r = 0,22$, $p = 0,10$; para testosterona e insulina basal, $r = 0,10$, $p = 0,41$ (Figura 9); y para testosterona e insulina a 120 min, $r = 0,16$, $p = 0,23$. Según los valores para r y el valor p tras ANDEVA, éstas serían consideradas variables sin correlación entre sí (Figuras 7, 8 y 9).

DISCUSIÓN

El presente trabajo demostró que la mayoría (71,7%) de las mujeres en estudio se encontraban en su peso normal, siendo un 6,6% obesas. El porcentaje de pacientes obesas es menor al visto en otros estudios donde la obesidad fluctúa entre 38,4 a 87,5% (16,27,28). Esto se podría explicar por ser una población de mujeres jóvenes, de nivel socioeconómico (NSE) medio-alto, las cuales tendrían acceso u optarían más por una alimentación equilibrada y una mayor actividad física (16). Se debe considerar que al ser un NSE determinado, podría existir un sesgo étnico (18,21). Otro factor podría ser el menor tiempo de exposición a los trastornos endocrino-metabólicos asociados al SOP, es decir, menor tiempo de RI, hiperandrogenismo y alteración en el perfil lipídico, al ser ésta una población joven.

Las alteraciones en la respuesta a la insulina están presentes en un 56,7% de las pacientes (RI y/o RI + BTG), concordante con el 50% descrito en otras series (2,22), a pesar de ser una población joven, con un bajo porcentaje de obesidad.



IMC= Índice de masa corporal.

Figura 7. Relación entre testosterona total e índice de masa corporal.

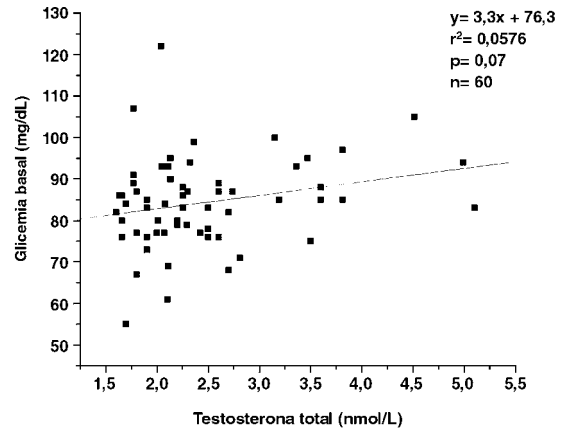


Figura 8. Relación entre testosterona total y glicemia basal.

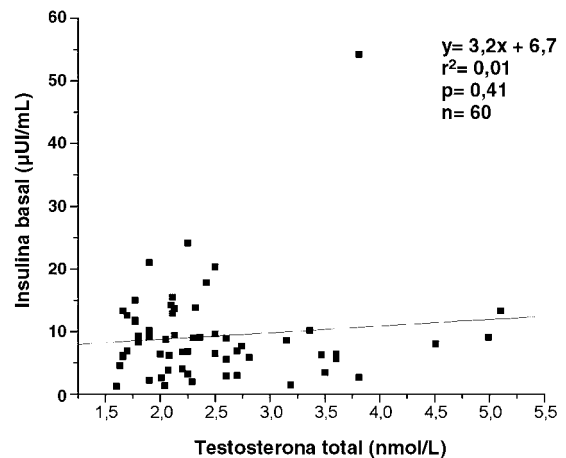


Figura 9. Relación entre testosterona total e insulina basal.

Lo anterior refuerza el hecho que esta alteración junto a una BTG, deben ser consideradas en estas pacientes, siendo ambas predisponentes a diabetes mellitus tipo II (24). Es importante destacar que la proporción de alteraciones metabólicas no se diferencian en los grupos con IMC normal y sobrepeso. A partir de lo anterior, proponemos que las alteraciones metabólicas son propias del SOP, sin ser totalmente determinadas por el IMC.

Sin embargo, en las pacientes con SOP obesas existiría una acción sinérgica, donde todas presentaron alteraciones en RI y/o BTG, por lo que estas pacientes constituyen un grupo de alto riesgo para desarrollar trastornos cardiovasculares (23,27), diabetes mellitus tipo II (24,29), enfermedad coronaria y dislipidemia (17,30). En este grupo

po de pacientes existe una tendencia a presentar niveles de testosterona total más altos, lo cual podría contribuir en la génesis de la obesidad encontrada en estas pacientes. Se debe destacar el hecho que la hiperandrogenemia aumenta la grasa abdominal (tejido adiposo central), la cual tiene una alta actividad lipolítica (31,32), aumentando los ácidos grasos libres en la circulación (33). Lo anterior, asociado a un mal manejo nutricional y sedentarismo, predispondría a la obesidad. También podría ser la obesidad el origen de una mayor producción de testosterona total.

Está descrito que el aumento en la fosforilación de los residuos de serina tanto en el citocromo P450c17 como en el receptor de insulina podría explicar, mediante un mismo mecanismo, el hiperandrogenismo y la RI observada en el SOP (34). Si bien, la diferencia en los niveles de testosterona en los distintos grupos no resultó ser estadísticamente significativa, esto podría explicarse por el bajo tamaño muestral de los grupos y, en particular, de las obesas. Cabe destacar que los mayores niveles de testosterona total no son completamente atribuibles a la mayor proporción de RI y BTG, dado que en el análisis por separado de RI y BTG con testosterona total no se encontró una correlación importante.

El análisis realizado en este estudio sugiere la existencia de distintas poblaciones para SOP; una con alteraciones endocrino-metabólicas y otra sin éstas. El ahondar en este hecho podría contribuir en el enfoque terapéutico de este síndrome, aún controversial entre los médicos (35).

CONCLUSIÓN

En el presente trabajo se demostró que un 56,7% de las pacientes con SOP evaluadas presentan una alteración en la respuesta a la insulina (RI y RI + BTG), de las cuales un 6,6% se consideraron obesas según IMC. Nuestros resultados también demuestran que las determinaciones de testosterona total e insulinemia basal son variables independientes en las pacientes con SOP.

Un 71,7% de las pacientes se encontraban en su peso normal, lo cual nos hace sospechar la presencia de alteraciones metabólicas en pacientes con SOP independientes de su IMC. Debe destacarse también que no se encontró correlación importante entre testosterona total e IMC, lo cual sugiere que la obesidad, en estas pacientes, no es consecuencia directa del hiperandrogenismo y, por lo tanto, un adecuado manejo del estilo de

vida para prevenir la asociación futura entre obesidad y SOP será de vital importancia y debe ser promovido (10,16).

Finalmente en el grupo de pacientes con SOP y obesas de acuerdo a su IMC se encontró una alteración metabólica paralela a la hiperandrogenemia en todos los casos, lo cual refuerza conocimientos anteriores de cómo estas dos condiciones se potenciarían entre sí (10,36).

El seguimiento futuro de estas pacientes permitirá determinar si el subgrupo con SOP, con peso normal y sin alteraciones metabólicas, desarrolla RI y cuál será su riesgo de presentar diabetes mellitus tipo II. La heterogeneidad del grupo de pacientes que actualmente son diagnosticadas con SOP hace necesario estudios posteriores para dilucidar diferentes subgrupos cuyo pronóstico y tratamiento probablemente serán diferentes. Un diagnóstico temprano del SOP puede ser obtenido mediante el autorreconocimiento de la fertilidad por parte de la mujer (11), el cual no sólo puede ayudar a mejorar los problemas de fertilidad, sino que también puede ayudar en el diagnóstico y tratamiento de otras patologías tales como trastornos endocrino-metabólicos (11,37). El ahondar en el conocimiento de esta alteración tan frecuente en la mujer joven permitirá dar a estas pacientes una calidad de vida adecuada.

AGRADECIMIENTOS. Agradecemos al Prof. Dr. Gareth I. Owen del Departamento de Ciencias Fisiológicas PUC, por la revisión de la versión en inglés; y al Dr. Jorge L. Alvarado del Departamento de Ecología PUC, por sus comentarios sobre el manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995;333(13): 853-61.
2. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18(6):774-800.
3. Morin-Papunen L. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome. Oulu, Finlandia: Acta Universitatis Ouluensis D Medica 605, 2000; 89 págs. Hallado en: <http://herkules.oulu.fi/isbn95142>. Acceso el 2 de junio de 2006.
4. Benítez R, Sir T, Palomino A, Ángel B, Maliqueo M, Pérez F, *et al.* Prevalencia familiar de patologías metabólicas en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. *Rev Méd Chile* 2001;129(7): 707-12.
5. Biro FM. Body morphology and its impacts on adolescent and pediatric gynecology, with a special

- emphasis on polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15(15):347-51.
6. Ibáñez L, Potau N, Francois I, De Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girl: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(10):3558-62.
 7. Ibáñez L, Potau N, de Zegher F. Ovarian hyporesponsiveness to follicle stimulating hormone in adolescent girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(7):2624-6.
 8. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Jaddoe VW, Osmond C, Barker DJ. Effects of size at birth and childhood growth on the insulin resistance syndrome in elderly individuals. *Diabetologia* 2002;45(3):342-8.
 9. Ibáñez L, Potau N, Ferrer A, Rodríguez-Hierro F, Marcos MV, De Zegher F. Anovulation in eumenorrheic, nonobese adolescent girls born small for gestational age: insulin sensitization induces ovulation, increases lean body mass, and reduces abdominal fat excess, dyslipidemia, and subclinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(12):5702-5.
 10. Vigil P, Steinberger E, del Río MJ, Cortés ME. Síndrome de Ovario Poliquistico. En: Guzmán E, (ed). Selección de Temas en Ginecoobstetricia. Santiago de Chile: Editorial Publimpacto, 2005.
 11. Vigil P. La Fertilidad de la Pareja Humana. 3ª ed. Santiago de Chile: Ediciones Universidad Católica de Chile, 2004; 100-4.
 12. Vigil P, Rodríguez-Rigau LJ, Palacios X, Kauk S, Morales P. Diagnosis of menstrual disorders in adolescence. En: Frajese G, Steinberger E, Rodríguez-Rigau LJ, (eds). *Reproductive Medicine*. New York: Raven Press, 1993; 149-54.
 13. Achard C, Thiers J. Le virilisme pileire et son association à l'insuffisance glycolytique (diabète des femme á barbe). *Bull Acad Natl Med* 1921;86:51-83.
 14. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50(1):113-6.
 15. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38(9):1165-74.
 16. Hoeger K. Obesity and weight loss in Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28(1):85-97.
 17. Cattrall FR, Healy DL. Long-term metabolic, cardiovascular and neoplastic risks with polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18(5):803-12.
 18. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, Whitcomb RW, Hanley R, Fereshetian AG, *et al*. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(4):1626-32.
 19. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;31(1):87-120.
 20. Conway GS, Honour JW, Jacobs HS. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;30(4):459-70.
 21. Carmina E, Legro RS, Stamets K, Lowell J, Lobo RA. Difference in body weight between American and Italian women with polycystic ovary syndrome: influence of the diet. *Hum Reprod* 2003;18(11):2289-93.
 22. Cataldo NA, Abbasi F, McLaughlin TL, Basina M, Fechner PY, Giudice LC, *et al*. Metabolic and ovarian effects of rosiglitazone treatment for 12 weeks in insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2006;21(1):109-20.
 23. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F, Oden A, Janson PO, *et al*. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956-1965: a long term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* 1992;57(3):505-13.
 24. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999;22(1):141-6.
 25. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risk related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81(1):19-25.
 26. American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes-2006. *Diabetes Care* 2006;29:S4-S42.
 27. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C, *et al*. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod* 1995;10(8):2107-11.
 28. Legro RS. The genetics of obesity. Lessons for polycystic ovary syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2000;900:193-202.
 29. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(1):165-9.
 30. Talbott E, Guzick D, Clerici A, Berga S, Detre K, Weimer K, *et al*. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15(7):821-6.
 31. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956;4(1):20-34.
 32. Bouchard C, Despres JP, Mauriege P. Genetic and nongenetic determinants of regional fat distribution. *Endocr Rev* 1993;14(1):72-93.
-

-
33. Evans DJ, Hoffmann RG, Kalkhoff RK, Kissebah AH. Relationship of body fat topography to insulin sensitivity and metabolic profiles in premenopausal women. *Metabolism* 1984;33(1):68-75.
 34. Zhang LH, Rodríguez H, Ohno S, Miller WL. Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17,20-lyase activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 92(23):10619-23.
 35. Guttmann-Bauman I. Approach to adolescent polycystic ovary syndrome (PCOS) in the pediatric endocrine community in the USA. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18(5):499-506.
 36. Dunaif A, Thomas A. Current concepts in the polycystic ovary syndrome. *Annu Rev Med* 2001;52:401-19.
 37. Vigil P, Ceric F, Cortés ME, Klaus H. Usefulness of monitoring fertility from menarche. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2006;19(3):173-9.
-

Trabajos Originales

REDUCCIÓN DE LA MORTALIDAD POR CÁNCER
CÉRVICO UTERINO EN CHILE, 1990-2003

Enrique Donoso S.¹, Mauricio Cuello F.¹, Luis Villarroel del P.^{2a}

¹Departamento de Obstetricia y Ginecología, ²Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

^a Estadístico.

RESUMEN

Objetivo: Analizar el efecto del Programa Nacional de Cáncer Cérvico Uterino del Ministerio de Salud Pública de Chile, en la tendencia de la mortalidad por esa neoplasia en el período 1990-2003 y en el cumplimiento del objetivo de reducirla en 40% para el año 2010. **Métodos:** El número de muertes por cáncer cérvico uterino, el rango de edad de las fallecidas y la población estimada de mujeres, se extraen de los Anuarios de Estadísticas Vitales de Chile. Se calcularon las tasas brutas y ajustadas por edad de la mortalidad general y por rangos de edad de las fallecidas, utilizando como población estándar la del año 2003. La tendencia y pendiente del período, como la estimación de la mortalidad para 2010 se efectuó mediante análisis de regresión lineal. **Resultados:** Hubo una tendencia descendente y significativa de la tasa de mortalidad ajustada por cáncer cérvico uterino desde 14,3/100.000 en 1990 a 8,5/100.000 mujeres en 2003 ($r = -0,977$; $p < 0,001$); la pendiente del período mostró una reducción anual de la tasa de 0,463/100.000 mujeres, estimándose para 2010 una mortalidad de 4,8/100.000 mujeres, menor que el objetivo propuesto por el Ministerio de Salud Pública de Chile. **Conclusiones:** El Programa Nacional de Cáncer Cérvico Uterino de Chile redujo significativamente la mortalidad por esa neoplasia en el período 1990-2003. El análisis de tendencia mostró que es posible cumplir con el objetivo de reducir la mortalidad en 40% para el año 2010.

PALABRAS CLAVES: *Cáncer del cuello uterino, tasa de mortalidad, tendencias, reforma del sector salud, Chile*

SUMMARY

Objective: To analyze the effect of the National Program for Cervical Cancer on the mortality trend due to this cancer in Chile during 1990-2003, and the feasibility to achieve a 40% reduction in mortality rate at the year 2010. **Methods:** The number of deaths due to cervical cancer, the age interval of the deceased women, and the estimate of women population were obtained from the Year Book edited by the National Institute of Statistics of Chile. The gross and age-adjusted mortality rates were calculated using year 2003 as a standard of population number. The trend and the slope for the period, and the estimated number of deaths at year 2010 were calculated using linear regression. **Results:** A significant descending trend for the adjusted death rate was observed when comparing years 1990 and 2003 (from 14.3/100,000 in 1990 to 8.5/100,000 in 2003, $r = -0.977$; $p < 0.001$). The slope for the period showed a yearly reduction in rate of 0.463/100,000 women, estimating for year 2010 a mortality rate about 4.8/100,000 women, lower than the objective proposed by the Public Health Ministry of Chile. **Conclusions:** The introduction of a National Program for Cervical Cancer has allowed reducing significantly the mortality rate due to this cancer between

years 1990 and 2003. Analysis of trends suggested that it would be possible to achieve the goal of reducing in 40% the mortality rate at year 2010.

KEY WORDS: *Cervical cancer, mortality rate, trend, health reform, Chile*

INTRODUCCIÓN

La muerte por cáncer cérvico uterino es un problema mayor de salud pública en América Latina y el Caribe (1), solo superado por los países del África Oriental y de la Melanesia (2). En la Región de las Américas en 2000, países desarrollados como Canadá y EEUU, presentaron una mortalidad por cáncer cérvico uterino de 2,2 y 3,0/100.000 mujeres, respectivamente (3,4); mientras que en América del Sur esta osciló entre 7,6 (Argentina) y 22,2/100.000 mujeres (Bolivia) (1,2). En 2001, el cáncer cérvico uterino fue la cuarta causa de muerte oncológica en la mujer chilena (5), la primera en las de 20 a 44 años y la tercera en las de 45 a 59 años (6).

En los inicios de los 70, se introdujo en Chile la citología cervical para la pesquisa precoz del cáncer cérvico uterino (7); en 1998 se publican las normas del Programa Nacional de Cáncer Cérvico Uterino, incluyendo recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de las lesiones preinvasoras del cuello uterino (8). Entre ellas destaca la realización de citología cervical cada tres años, centralizadas en mujeres de 25 a 64 años, con especial énfasis en las mayores de 35 años sin estudio citológico previo. Eso permitió que en 2000, la cobertura nacional de citología cervical fuese de 64% en el grupo objetivo (8). La aplicación del programa permitió reducir la mortalidad por cáncer cérvico uterino en algunas regiones del país con alta prevalencia de la enfermedad (9,10).

El Ministerio de Salud Pública de Chile estableció los objetivos sanitarios para el período 2000-2010, y para cáncer cérvico uterino propuso reducir en 40% la tasa de mortalidad al término de esa década (11). El 1º de julio de 2005, se inició la Reforma de Salud, mediante el Régimen General de Garantías en Salud contenidas en la ley N° 19.966, que garantiza la oportunidad del diagnóstico, tratamiento, seguimiento y protección financiera de 25 patologías, entre ellas, el cáncer cérvico uterino (12), lo que facilitaría lograr la meta propuesta.

El objetivo de este estudio es analizar el efecto del Programa Nacional de Cáncer Cérvico Uterino en la tendencia de la mortalidad por esa neoplasia en el período 1990-2003, y en el cumplimiento de reducir la mortalidad en 40% para 2010.

MATERIAL Y MÉTODO

Se estudió en el período 1990-2003, la tendencia de la tasa de mortalidad por cáncer cérvico uterino en Chile. Las tasas de mortalidad general y por rangos de edad, se calcularon en relación a la población estimada de mujeres al 30 de junio de cada año, utilizando los datos crudos obtenidos desde los Anuarios de Estadísticas Vitales correspondientes al período estudiado y publicados por el Instituto Nacional de Estadísticas de Chile (13). Las tasas de mortalidad del período fueron ajustadas por edad utilizando como población estándar la correspondiente a 2003. Desde 1997, Chile adoptó la Décima Clasificación Internacional de Enfermedades y Causas de Defunción (14), esto no afecta el estudio porque en lo referente a cáncer cérvico uterino solo hubo cambio de la codificación y no del contenido.

El estudio de tendencia, pendiente y estimación de tasas de mortalidad se efectuó mediante análisis de regresión lineal. Se estableció como nivel de significación estadística un $p < 0,05$.

RESULTADOS

En el período 1990-2003, hubo 10.175 muertes por cáncer cérvico uterino. Hubo una tendencia descendente y significativa de la tasa de mortalidad bruta ($r = -0,953$; $p < 0,001$) y ajustada por edad ($r = -0,977$; $p < 0,001$) (Tabla I; Figura 1). La pendiente del período mostró una reducción anual de la tasa bruta de 0,268/100.000 mujeres y de la ajustada de 0,463/100.000 mujeres. Las ecuaciones de regresión para la estimación de la tasa bruta (ETB) y ajustada por edad (ETA) fueron: $ETB = 11,98 - 0,268 \times \text{año}$ y $ETA = 14,56 - 0,463 \times \text{año}$; estas permitieron estimar para el año 2010 una tasa bruta de mortalidad de 6,4/100.000 y para la ajustada por edad de 4,8/100.000 mujeres.

En el período no se registraron muertes de mujeres menores de 15 años, hubo 2 en el rango de 15-19 años, 17 entre 20-24 años (0,2%), 6.263 entre 25-64 años (61,6%), y 3.893 fallecimientos en mayores de 64 años (38,2%) (Tabla II).

La Tabla III presenta las tasas ajustadas por edad de los años extremos del período y el análisis de tendencia según rangos de edad de las

Tabla I
NÚMERO DE MUERTES Y TASA DE MORTALIDAD
POR CÁNCER CÉRVICO UTERINO, BRUTA Y
AJUSTADA POR EDAD. CHILE, 1990-2003

Año	n	Tasa bruta	Tasa ajustada
1990	789	11,8	14,3
1991	746	11,0	13,2
1992	746	10,8	12,8
1993	826	11,8	13,9
1994	750	10,6	12,1
1995	731	10,2	11,5
1996	733	10,1	11,1
1997	733	9,9	10,8
1998	728	9,7	10,5
1999	727	9,6	10,2
2000	683	8,9	9,3
2001	674	8,7	8,9
2002	632	8,0	8,2
2003	677	8,5	8,5

Fuente: Instituto Nacional de Estadísticas de Chile.
 Tasa: por 100.000 mujeres.

fallecidas. Se observó en todos los grupos etarios posibles de ser analizados estadísticamente, una tendencia descendente y significativa de la mortalidad, con excepción del rango de mujeres de 20-24 años.

DISCUSIÓN

Este estudio mostró que en el período 1990-2003, la mortalidad por cáncer cérvico uterino tuvo una tendencia descendente y significativa, producto de las estrategias establecidas por el Ministerio

de Salud Pública de Chile. También se observó que el objetivo de reducir en 40% la tasa de mortalidad ajustada por edad para 2010 es posible de ser cumplido, aún con las estrategias anteriores a la Reforma de Salud, ya que la mortalidad estimada de 4,8/100.000 mujeres para el año 2010 es inferior a la presupuestada de 6,1/100.000 mujeres. Pese a los promisorios resultados exhibidos, el cáncer cérvico uterino en Chile continúa siendo un importante problema de salud pública; es así que en 2003 hubo un promedio de 1,9 fallecimientos diario por esa neoplasia, cifra aún inaceptablemente alta.

Los países desarrollados de la Región han logrado reducir importantemente la mortalidad por cáncer cérvico uterino; en 2003, fecha de término de este estudio, la mortalidad por esa neoplasia en Canadá fue de 2,1/100.000 mujeres (3) y en EEUU de 1,3/100.000 mujeres (15), mientras que en Chile fue de 8,5/100.000 mujeres, lo que grafica la enorme brecha entre esos países y el nuestro.

Conocida la distribución por edad de las muertes por cáncer cérvico uterino, es posible sugerir algunas estrategias destinadas a alcanzar una mayor reducción. El 38,2% de las fallecidas son mayores de 65 años; si bien en ellas hubo una tendencia descendente y significativa de la mortalidad, estas mujeres presentaron las mayores tasas de mortalidad, las que en 2003 fueron iguales o superiores a 30/100.000 mujeres. Si consideramos que la esperanza de vida al nacer de la mujer chilena en 2003 fue 79 años (13), necesariamente debemos plantear como un concepto básico de equidad, que las mujeres mayores de 65 años continúen en el proceso e incentivar el ingreso de

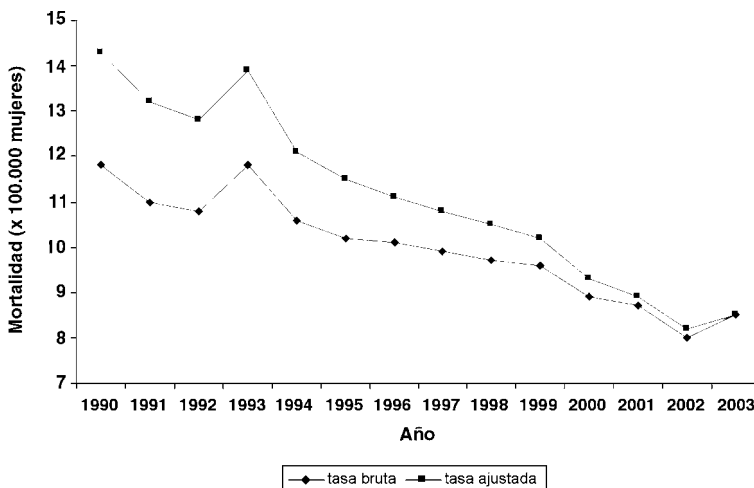


Figura 1. Tendencia de la tasa bruta y ajustada por edad de la mortalidad por cáncer cervicouterino. Chile, 1990-2003.

Tabla II
NÚMERO DE MUERTES ACUMULADAS POR
CÁNCER CÉRVICO UTERINO SEGÚN RANGOS DE
EDAD DE LAS FALLECIDAS. CHILE, 1990 - 2003

<i>Edad (años)</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
< 15	0	NA
15 - 19	2	NA
20 - 24	17	0,2
25 - 29	151	1,5
30 - 34	407	4,0
35 - 39	704	6,9
40 - 44	896	8,8
45 - 49	1.038	10,2
50 - 54	1.047	10,3
55 - 59	1.026	10,1
60 - 64	994	9,8
65 - 69	979	9,6
70 - 74	951	9,3
75 - 79	832	8,2
≥ 80	1.131	11,1
Total	10.175	100,0

Fuente: Instituto Nacional de Estadísticas de Chile.

NA: no aplicable.

las que no están incorporadas. Pensamos que la discontinuación de la pesquisa debe empezar desde los 70 años, en mujeres que tengan 3 o más citologías consecutivas negativas, sin anteceden-

tes previos de patología cervical neoplásica, similar a lo sugerido por la Sociedad Americana del Cáncer (16).

En el otro extremo etario, se registraron 19 muertes acumuladas en mujeres menores de 25 años, para aumentar 7,9 veces en el rango siguiente, lo que sugiere que las lesiones cervicales por virus papiloma humano (VPH) son prevalentes en menores de 25 años. Ferreccio y cols (17) encontraron en chilenas sexualmente activas e infectadas por VPH, una curva de prevalencia por edad de tipo bimodal, con las mayores prevalencias en menores de 25 y mayores de 60 años, de ahí que el aumento de la cobertura de la citología cervical en el grupo de mujeres de 20-24 años sea la estrategia a sugerir. Apoyan esos resultados las investigaciones efectuadas en Costa Rica (18) y Canadá (19), donde se identificaron 2 picos de mayor prevalencia de virus papiloma humano carcinogénico, el primero en mujeres menores de 25 años y el segundo en mayores de 60 años.

Los cambios culturales del país hacen que la edad promedio de inicio de vida coital en mujeres escolares entre 11 y 17 años sea $12,8 \pm 3,1$ años (20), y que 60,4% de las mujeres entre 15 y 18 años ya han tenido relaciones sexuales (21), conducta que también determinó un aumento de la natalidad en adolescentes chilenas (22). Estos antecedentes permiten establecer que las jóvenes

Tabla III
ANÁLISIS DE TENDENCIA DE LA TASA DE
MORTALIDAD AJUSTADA POR EDAD POR CÁNCER CÉRVICO UTERINO SEGÚN RANGOS DE EDAD DE
LAS FALLECIDAS

<i>Edad (años)</i>	<i>Tasa año 1990</i>	<i>Tasa año 2003</i>	<i>Coefficiente de correlación</i>	<i>Pendiente ± EE</i>	<i>Valor p <</i>
15-19	NA	NA	NA	NA	NA
20-24	0,1	0,1	-0,333	$0,01 \pm 0,01$	NS
25-29	3,0	0,5	-0,679	$0,11 \pm 0,03$	0,008
30-34	6,7	3,0	-0,581	$0,19 \pm 0,07$	0,029
35-39	14,3	6,2	-0,897	$0,81 \pm 0,11$	0,001
40-44	26,2	9,9	-0,929	$1,38 \pm 0,15$	0,001
45-49	41,8	10,2	-0,955	$2,56 \pm 0,23$	0,001
50-54	44,3	14,8	-0,954	$2,57 \pm 0,23$	0,001
55-59	54,7	25,4	-0,888	$2,26 \pm 0,33$	0,001
60-64	60,6	23,0	-0,931	$2,43 \pm 0,27$	0,001
65-69	64,9	30,4	-0,967	$2,62 \pm 0,20$	0,001
70-74	79,2	35,2	-0,897	$3,46 \pm 0,49$	0,001
75-79	115,0	46,5	-0,869	$4,77 \pm 0,78$	0,001
≥ 80	114,9	70,9	-0,910	$3,95 \pm 0,51$	0,001

Tasa: por 100.000 mujeres.

EE: error estándar.

NA: no aplicable.

NS: no significativo.

chilenas tienen riesgo de adquirir precozmente infección por VPH y desarrollar lesiones cervicales preinvasoras antes de los 25 años. Para un continuo impacto en las cifras de mortalidad por cáncer cérvico uterino, la educación de la mujer debe incorporar conceptos de autocuidado en salud gineco-oncológica, los que deben ser iniciados juntos con el conocimiento del control de la fecundidad; de esa forma la educación permitirá un cambio de conducta poblacional, que posibilitará la continuidad en el tiempo de la pesquisa oncológica y reducirá especialmente la mortalidad por cáncer cérvico uterino en mujeres jóvenes.

Si analizamos los resultados en el grupo objetivo (25-64 años), observamos que la tendencia descendente de la mortalidad es significativa en cada subgrupo etario. Sin embargo, en 2003, la mortalidad de las mujeres entre 40 - 44 años fue 9,9/100.000, superior al promedio nacional de 8,5/100.000, lo que es consistente con que en ese año, solo el 69,2% de las mujeres entre 40 - 49 años reconocen haberse realizado la citología cervical, disminuyendo a 50,4% o menos en las mayores de 60 años (23). Podemos inferir que la incorporación de mujeres mayores de 35 años sin citología cervical previa fue insuficiente; debemos entonces estimular permanentemente a los agentes de salud para aumentar en esas mujeres la toma del examen, como también desarrollar estrategias educacionales para su ingreso espontáneo al proceso.

Las estrategias del Programa Nacional de Cáncer Cérvico Uterino establece la realización de citología cervical cada tres años, centralizadas en mujeres de 25 a 64 años, con especial énfasis en las mayores de 35 años sin citología cervical previa (5,8). Este plan reducirá por continuidad la mortalidad en mujeres mayores de 65 años, tal como se observó en el análisis de pendiente de nuestro estudio; pero no tendrá efecto en mujeres de 20 - 24 años, único grupo etario que no presentó cambios significativos en esta investigación, por lo que la mortalidad en ellas se mantendrá o aumentará. En el Reino Unido, un estudio de tendencia de mortalidad por cáncer cérvico uterino anterior a 1988, cuando el Programa Nacional de prevención fue instalado, señaló que la citología cervical habría permitido reducir en 80% las muertes, especialmente en los grupos etarios menores (24).

La Reforma de Salud, iniciada en julio de 2005, garantiza la oportunidad del diagnóstico, tratamiento, seguimiento y protección financiera de las mujeres con cáncer cérvico uterino, proceso que se resume en la Tabla IV (12); la ley está

Tabla IV

LEY 19.966 Y CÁNCER CÉRVICO UTERINO

Acceso

Toda mujer beneficiaria:

- Con sospecha, tendrá acceso a diagnóstico.
- Con confirmación diagnóstica, tendrá acceso a tratamiento y seguimiento.
- Con recidiva, tendrá acceso a diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

Oportunidad*Diagnóstico*

Lesión preinvasora:

- Atención con especialista dentro de 30 días desde la sospecha.
- Confirmación: dentro de 30 días desde la consulta de especialista.

Cáncer invasor:

- Atención con especialista dentro de 20 días desde la sospecha.
- Confirmación: dentro de 20 días desde la consulta de especialista.
- Etapificación: dentro de 15 días desde la confirmación diagnóstica.

Tratamiento:

- Lesión preinvasora: dentro de 30 días desde confirmación diagnóstica.
- Cáncer invasor: dentro de 20 días desde etapificación.

Seguimiento:

- Primer control dentro de 30 días de terminado el tratamiento.

Protección financiera

dirigida especialmente a disminuir las muertes por cáncer invasor, mediante cirugía, radioterapia y/o quimioterapia, según etapa de la enfermedad. La evidencia señala que el tratamiento del cáncer cérvico uterino invasor *per se* permite reducir la mortalidad en 47% de las tratadas con radioterapia exclusiva, que aumenta a 67% con quimioterapia concurrente (25,26), tratamientos que son estándares garantizados en el país desde la instauración de la Reforma (27), y que permitirán acelerar la reducción de la mortalidad por cáncer cérvico uterino, disminuyendo la brecha entre Chile y los países desarrollados de la Región.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lewis MJ. A situational analysis of cervical cancer in Latin America & the Caribbean. Pan American Health Organization, 2004.

2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001;94(2):153-6.
3. National Cancer Institute of Canada, Canadian Cancer Society. Canadian Cancer Statistics 2005. Hallado en: www.cancer.ca. Acceso el 10 de marzo de 2005.
4. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004;54(1):8-29.
5. Ministerio de Salud Pública de Chile. Programa Nacional del Cáncer. Hallado en: www.minsal.cl/ici/S_1%5CU_14/programa%20nacional%20de%20cancer.PDF. Acceso el 20 de marzo de 2005.
6. Yazigi R. Cáncer invasor del cuello uterino. En: *Ginecología*. Tercera edición. Pérez Sánchez A (ed). Editorial Mediterráneo. Santiago de Chile, 2003. Capítulo 38; 687-700.
7. Sankaranarayanan R, Budukh AM, Rajkumar R. Effective screening programmes for cervical cancer in low and middle income developing countries. *Bull World Health Organ* 2001;79(10): 954-62.
8. Suárez E, Prieto M, Rojas I, Fernández B, Prado R, Olfos P. Programa Nacional de Cáncer Cervicouterino. *REV CHIL OBSTET GINECOL* 2001;66(6):480-91.
9. Capurro I, Rojo J, Pino T, Vásquez C, Garay J, Venegas M. Programa de detección y control de cáncer de cuello uterino en Servicio de Salud Araucanía Sur. *REV CHIL OBSTET GINECOL* 2002;67(2): 114-20.
10. Guzmán S, Salas P, Puente R, Hott H, Israel E, Guzmán R. Pesquisa y control del cáncer cérvico-uterino en el Servicio de Salud de Valdivia (1993-2003). *Rev Med Chile* 2005;133(6):685-92.
11. Gobierno de Chile, Ministerio de Salud. Los objetivos sanitarios para la década 2000-2010. Hallado en: www.minsal.cl. Acceso el 20 de enero de 2004.
12. República de Chile. Ley N° 19.966. Régimen General de Garantías en Salud. Hallado en: http://www.minsal.cl/ici/reforma_de_salud/Decreto%20FINAL%202511041.pdf. Acceso el 15 de julio de 2005.
13. Instituto Nacional de Estadísticas. Anuarios de Estadísticas Vitales de Chile, 1990-2003.
14. World Health Organization. Manual of the International Statistical Classification of disease, injuries and causes of death. Vol 1. 10th revision. Geneva, 1992.
15. Hoyert DL, Kung HC, Smith BL. Deaths: Preliminary data for 2003. *Natl Vital Stat Rep* 2005;53(15):1-48.
16. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki AB, Smith RA, Eyre HJ, et al. American Cancer Society Guideline for the early detection cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin* 2002;52:342-62.
17. Ferreccio C, Prado RB, Luzoro AV, Ampuero SL, Snijders PJ, Meijer CJ, et al. Population-based prevalence and age distribution of human papillomavirus among women in Santiago, Chile. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(12):2271-6.
18. Herrero R, Schiffman MH, Bratti C, Hildesheim A, Balmaceda I, Sherman ME, et al. Designs and methods of a population-based natural history study of cervical neoplasia in a rural province of Costa Rica: the Guanacaste Project. *Pan Am J Public Health* 1997;1(5):362-75.
19. Sellors JW, Karwalajtys TL, Kaczorowsky JA, Mahony JB, Lytwyn A, Chong S, et al. Prevalence of infection with carcinogenic human papillomavirus among older women. *CMAJ* 2002;167(8):871-3.
20. Fernández L, Bustos L, González L, Palma D, Villagrán J, Muñoz S. Creencias, actitudes y conocimientos en educación sexual. *Rev Med Chile* 2000; 128(6):574-83.
21. Gobierno de Chile. Instituto Nacional de la Juventud. La salud de las y los jóvenes y la sexualidad juvenil. Tercera Encuesta Nacional de Juventud. Diciembre de 2001. Hallado en: www.injuv.gob.cl/encuesta_nacional_archivos/ter/sa.pdf. Acceso el 2 de noviembre de 2005.
22. Donoso E, Becker J, Villarroel L. Natalidad y riesgo reproductivo en adolescentes de Chile, 1990-1999. *Rev Panam Salud Publica* 2003;14(1): 3-8.
23. Gobierno de Chile, Ministerio de Planificación Nacional. Encuesta CASEN 2003. Hallado en: www.mideplan.cl/casen/modulos/salud/2003/modulosalud2003cuadro17.xls. Acceso el 13 de Marzo de 2006.
24. Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet* 2004;364(9430):249-56.
25. Eifel PJ, Winter K, Morris M, Levenback C, Grigsby PW, Cooper J, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol* 2004;22(5):872-80.
26. Green J, Kirwan J, Tierney J, Vale C, Symonds P, Fresco L, et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD002225. DOI: 10.1002/14651858.CD002225.pub2.
27. Gobierno de Chile, Ministerio de Salud. Guía Clínica Cáncer Cervicouterino, 2005. Hallado en: www.minsal.cl/ici/guiasclinicas/CancerCervicouterino.pdf. Acceso el 20 de diciembre de 2005.

Trabajos Originales

HISTERECTOMÍA OBSTÉTRICA EN EL HOSPITAL DE PUERTO MONTT, 2000-2005

José Caro M.^{1,2}, Luis Bustos M.^{3,4,a}, Álvaro Ríos S.^b, Joaquín Bernal M.^b, Neumann Pape C.^b

¹Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital de Puerto Montt. ²Departamento de Obstetricia y Ginecología, Escuela de Medicina Universidad San Sebastián. ³Capacitación, Investigación y Gestión para la Salud Basada en la Evidencia (CIGES), Facultad de Medicina, Universidad de la Frontera. ⁴Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de la Frontera.

^a Bioestadístico.

^b Internos de Medicina, Universidad San Sebastián.

RESUMEN

Se presenta la revisión de 25 pacientes con histerectomía obstétrica (HO) periparto ocurridas en el Hospital de Puerto Montt en el período 2000 - 2005. En 24 casos (96%) el parto fue por operación cesárea. El riesgo de HO periparto es 56 veces mayor en los partos cesárea que en los partos vaginales. Las principales causas de interrupción fueron cicatriz de 2 o más cesáreas en las cesáreas electivas y en las cesáreas urgentes la metrorragia del tercer trimestre. La principal causa clínica de HO es el acretismo placentario en 12 casos (48%) seguido de atonía uterina en 8 casos (32%). El estudio histológico se hizo en el 76% de los casos de los cuales el 80% confirma acretismo placentario. La HO total se realizó en 13 casos (52%) y subtotal en 12 casos (48%). El tiempo operatorio promedio fue de 124,3 ± 37,8 minutos. El hematocrito post operatorio tiene un descenso menor en las pacientes con HO subtotal que en la total ($p < 0,05$). La principal complicación fue la lesión vesical, que ocurrió en mayor proporción en el grupo de la HO total versus la subtotal (3:1), sin diferencias significativas. No se registró muerte materna asociadas a HO; hubo 4 muertes neonatales, 3 en relación a sufrimiento fetal agudo por metrorragia del tercer trimestre y 1 por infección ovular.

PALABRAS CLAVES: *Histerectomía obstétrica, operación cesárea, hemorragia obstétrica*

SUMMARY

We present a clinical review of 25 patients with peripartum obstetric hysterectomy over a six year (2000 -2005) in Puerto Montt Hospital (Chile). The overall incidence of peripartum obstetric hysterectomy was 1.15 per 1.000 deliveries. 24 (96%) of them were cesarean section. The Odd Ratio of peripartum obstetric hysterectomy is 56 time higher in cesarean than in vaginal birth. The main indication for elective operative delivery was two or more previous cesarean section and 3rd trimester bleeding for emergency cesarean section. The most common clinical indication for peripartum obstetric hysterectomy was placenta accreta in 12 cases (48%) and uterine atony in 8 cases (32%). Histologic study was performed in 76% of cases, 80% of which had placenta accreta. Total obstetric hysterectomy was performed in 13 cases (52%) and subtotal hysterectomy in 12 cases (48%). The mean operative time was 124.3 ± 37.8 minutes. The post surgical hematocrit was lesser in subtotal than total hysterectomy ($p < 0.05$). The main operative complication was bladder injury in 4 patients (16%), more frequent in total hysterectomy than subtotal hysterectomy (3:1),

without significant difference. There was no maternal mortality associated with obstetric hysterectomy, but 3 infant died due acute fetal distress associated to 3rd trimester bleeding and 1 to chorioamnionitis.

KEY WORDS: **Obstetric hysterectomy, cesarean section, obstetric hemorrhage**

INTRODUCCIÓN

La histerectomía obstétrica (HO) es la última alternativa en situaciones donde las medidas conservadoras no logran controlar la hemorragia postparto. Es una cirugía habitualmente urgente y de riesgo vital que pone a prueba las habilidades del equipo quirúrgico a cargo de la resolución de esta grave complicación.

La primera HO exitosa fue realizada en Italia el 21 de Mayo de 1876 por Eduardo Porro en la ciudad de Pavia (Italia), en Julia Cavallini, una mujer de 25 años, primigesta, con estigmas de raquitismo y portadora de una pelvis estrecha (pelvis raquítica). La intervención fue realizada posterior al nacimiento por cesárea de un recién nacido vivo, de sexo femenino, en presentación podálica, de 3.300 g. La HO se realizó en 26 minutos y la paciente sobrevivió a la cirugía (1).

Este procedimiento se ha mantenido en la práctica quirúrgica por más de 130 años, y seguirá siendo utilizada en futuras generaciones, probablemente con mejores técnicas y novedosas aproximaciones tecnológicas, pero sin duda como medida última en el manejo de la hemorragia postparto.

Si bien, según los textos clásicos, la hemorragia post parto por atonía uterina es una de las principales causas de HO, diferentes experiencias publicadas demuestran que las indicaciones están cambiando, y que también el enfrentamiento frente a patologías que durante el embarazo presentan un mayor riesgo de hemorragia postparto (como es el acretismo placentario y su asociación con placenta previa y cicatriz uterina) necesita nuevos enfoques y conductas terapéuticas.

El propósito de este estudio fue estimar la tasa de ocurrencia, indicaciones, y las complicaciones asociadas a la HO total y subtotal.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio de corte transversal. Se revisan los egresos hospitalarios ocurridos entre el 1° de Enero de 2000 y el 31 de Diciembre de 2005 en Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital de Puerto Montt. Se identificaron 25 pacientes en las que se realizó HO periparto. Se define HO

periparto aquella ocurrida dentro de las 72 horas postparto. Las fichas clínicas fueron revisadas y los datos obtenidos se ingresaron a una base de datos excel, la que fue analizada con el programa estadístico STATA 9. La comparación de promedios se realizó con la prueba t de Student y los porcentajes con la prueba de Fisher. El nivel de significación estadística fue de 5%.

RESULTADOS

Durante el período estudiado ocurrieron 21.759 partos y se identificaron 25 HO periparto, con una tasa de 1,15 HO por 1.000 partos. El rango de las tasas por año va desde 0,27 a 2,5 HO por 1.000 partos (Tabla I). Si asumimos una tasa de cesárea de 30% en este periodo y comparamos las incidencias de HO según tipo de parto, el riesgo de HO es 56 veces más en los partos cesárea que en los partos vaginales (Tabla II).

Las características generales y obstétricas de las pacientes se presentan en la Tabla III. Se evaluó el diagnóstico de acretismo placentario durante los controles ecográficos prenatales, y sólo en una paciente se planteó tal diagnóstico, el que posteriormente fue descartado en la biopsia. En 6 pacientes se hizo el diagnóstico prenatal de placenta previa.

Hubo sólo 1 parto vaginal que fue operatorio fórceps y que resultó en inversión uterina. Los restantes partos son todos por operación cesárea (96%), de los cuales el 67% fueron de urgencia (Tabla IV). Del total de cesáreas sólo una tuvo

Tabla I
TASA ANUAL Y TOTAL DE HISTERECTOMÍAS
OBSTÉTRICAS, 2000-2005

Año	n	Partos	Tasa*
2000	4	3.531	1,13
2001	1	3.747	0,27
2002	3	3.826	0,78
2003	9	3.598	2,50
2004	3	3.523	0,85
2005	5	3.534	1,41
Total	25	21.759	1,15

*Tasa: x 1000 partos.

Tabla II
RIESGO DE HISTERECTOMÍA OBSTÉTRICA SEGÚN TIPO DE PARTO

<i>Partos vaginales</i>	<i>Partos cesárea</i>	<i>HO postparto vaginal</i>	<i>HO postparto cesárea</i>	<i>Odds Ratio</i>	<i>95% CI</i>
15.231	6.528	1	24	56,2	9,150-2.310,7

HO: histerectomía obstétrica.

Tabla III
CARACTERÍSTICAS GENERALES Y OBSTÉTRICAS DE LAS PACIENTES EVALUADAS

<i>Variable</i>	
Histerectomías obstétricas (n)	25 casos
Edad (años)	33,8 ± 6,78
Procedencia rural (%)	56%
Control prenatal (\bar{x} ± DE)	5,05 ± 2,66
Paridad (%)	
– Multiparas	87,5%
– Primigestas	12,5%
Cicatrices uterinas previas (%)	
– Sin cicatriz uterina	20,8%
– Cicatriz 1 cesárea	37,5%
– Cicatriz 2 o más cesáreas	41,7%
Índice de masa corporal al parto	29,3 ± 5,9
Edad gestacional obstétrica al parto (semanas)	34,3 ± 5,1

histerotomía corporal en paciente con triple cicatriz de cesárea anterior y placenta previa, con interrupción electiva; en el resto de las cesáreas la histerotomía fue segmentaria.

Las principales causas de cesárea son la metrorragia del tercer trimestre y la cicatriz de cesárea previa. La principal causa en las cesáreas electivas es la cicatriz de 2 o más cesáreas asociadas o no a placenta previa, y en las cesáreas

Tabla IV
DISTRIBUCIÓN DE LAS PACIENTES SEGÚN TIPO DE PARTO

<i>Variable</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Parto cesárea		
– Urgente	16	64
– Electiva	8	32
Parto vaginal (fórceps)	1	4
Total	25	100

de urgencia fue la metrorragia del tercer trimestre (Tabla V).

La edad gestacional promedio al parto fue de 34 semanas, con un peso promedio del recién nacido de 2.510 g. El Apgar promedio al minuto y 5 minutos fue de 6,3 y 7,1 respectivamente. El 22,7% de los recién nacidos fueron intubados y 8 requirieron hospitalización neonatal. Hubo 4 muertes neonatales precoces, 3 por sufrimiento fetal agudo por metrorragia del tercer trimestre y 1 por infección ovular.

En todos los casos de hemorragia por atonía uterina está registrado el uso de masaje uterino, oxitocina endovenosa y metilergonovina intramuscular. En un caso se intentó sin éxito la ligadura de arteria hipogástrica. De las histerectomías el

Tabla V
CAUSAS DE OPERACIÓN CESÁREA

<i>Causa</i>	<i>Tipo de cesárea</i>			
	<i>Electiva</i>		<i>Urgente</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
2 o más cicatrices de cesárea previa sin patología	3	37,5	1	6,3
2 o más cicatrices de cesárea previa + placenta previa	2	25,0	-	-
Abruptio placentae	--	--	4	25,0
Sufrimiento fetal agudo	--	--	1	6,3
Placenta previa	--	--	2	12,5
Metrorragia III trimestre	--	--	6	37,5
Restricción de crecimiento intrauterino	1	12,5	--	--
Pelvis estrecha - Desproporción cefalopelviana	2	25,0	2	12,5
Total	8	100,0	16	100,0

Tabla VI
CARACTERÍSTICAS DE LA HISTERECTOMÍA
OBSTÉTRICA

<i>Variable</i>	
Tipo de histerectomía obstétrica (%)	
– Total	14 (52)
– Subtotal	11 (48)
Tiempo operatorio (minutos)	124,3 ± 37,8
Tipo de anestesia	
– Espinal	52%
– Peridural	12%
– General	20%
– Cambio regional a general	16%
Hematocrito preoperatorio	33,5 ± 6,3%
Hematocrito postoperatorio	28,5 ± 4,6%
Transfusión intraoperatoria	17/25 (68%)
Transfusión postoperatoria	12/25 (48%)
Unidades transfundidas intraoperatorio	3,4 ± 3,1
Unidades transfundidas postoperatorio	2,3 ± 1,1
Hospitalización UCI adulto	30%
Días hospitalización UCI	0,5 ± 1,1
Días hospitalización postoperatoria	6,3 ± 6,4

52% fueron totales y 48% subtotales, y a pesar que nuestro servicio cuenta con un solo residente por turno el 82% de las cirugías contó con ayudante médico obstetra.

En la Tabla VI se resume las características operatorias de las HO. El tiempo operatorio promedio fue 124,3 ± 37,8 minutos, la anestesia más usada fue la espinal en el 52% de los casos, seguida por la general en el 46%. Se realizó transfusión intraoperatoria y post operatoria en 68 y

48% de los casos respectivamente. Un 30% fue hospitalizado en UCI en promedio medio día, la hospitalización más prolongada fue de 3 días. Los días promedio de hospitalización post operatoria fueron 6,3 días.

La comparación de la HO total y subtotal con las variables que miden características generales resultaron estadísticamente no significativas (Tabla VII).

En la Tabla VIII se resume las características respecto a tiempo operatorio, complicaciones y estadía hospitalaria de ambas técnicas y se observa que no existen diferencias estadísticamente significativas para el intraoperatorio entre la HO total y subtotal. El hematocrito post operatorio tiene un menor descenso en las pacientes con HO subtotal que en la total, diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

La principal causa de HO fue el acretismo placentario con y sin placenta previa en 48% de los casos, seguido de atonía uterina en 32% de los casos, y 8% en relación a útero de Couvelaire (Tabla IX). Al evaluar la causa de la HO según el tipo de parto, en el caso de las cesáreas urgentes, el 60% (9/15) de las histerectomías fueron por acretismo placentario, a diferencia de las cesáreas electivas en que el 44,5% (4/9) fue por atonía uterina (Tabla X).

Se tuvo confirmación histológica en 19 casos (76%). De 10 muestras con diagnóstico clínico de acretismo placentario, 8 tienen diagnóstico histológico de acretismo en cualquiera de sus formas.

Las complicaciones más frecuentes en las serie fueron las lesiones vesicales (3 casos) mas 1

Tabla VII

COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS HISTERECTOMÍAS TOTAL Y SUBTOTAL

<i>Variable</i>	<i>HO total</i>	<i>HO subtotal</i>	<i>Valor p</i>
Casos	13*	11	--
Edad materna (años)	32,3 ± 8,6	36,2 ± 3,7	0,15
Paridad (n)	2,0 ± 1,4	1,6 ± 0,8	0,39
Cesáreas previas (n)	1,2 ± 1,2	1,4 ± 0,7	0,66
IMC al parto	30,3 ± 6,5	29,9 ± 4,1	0,84
EG obstétrica al parto (semanas)	35 ± 5,1	33,2 ± 5,3	0,41
Peso RN (g)	2.632 ± 976	2.266 ± 1.066	0,39
Apagar 1 minuto	6,8 ± 3,3	5,7 ± 3,8	0,48
Apgar 5 minutos	7,7 ± 2,7	6,5 ± 3,6	0,37
Reanimación neonatal			
– No	5/13 (38%)	4/11 (36%)	0,92
– O ₂	4/13 (31%)	4/11 (36%)	0,79
– Intubación	3/13 (23%)	2/11 (18%)	0,76

*Son 14 casos de HO total, una paciente con datos incompletos.

HO: histerectomía obstétrica. IMC: índice de masa corporal. EG: edad gestacional.

Tabla VIII
COMPARACIÓN VARIABLES OPERATORIAS Y POST OPERATORIAS DE LAS HISTERECTOMÍAS
TOTAL Y SUBTOTAL

<i>Variable</i>	<i>HO total</i>	<i>HO subtotal</i>	<i>Valor p</i>
Casos	13*	11	--
Tiempo operatorio	121,9 ± 26,7	130,6 ± 56,5	0,64**
Hematocrito preoperatorio	32,6 ± 7,4	34,8 ± 5,3	0,41***
Hematocrito postoperatorio	26,8 ± 3,4	30,7 ± 5,4	0,04***
Transfusión intraoperatoria	9/14 (64%)	7/11 (64%)	1,0
Transfusión postoperatoria	5/14 (36%)	6/11 (55%)	0,35
Unidades intraoperatorias	4,5 ± 4,1	2,4 ± 0,8	0,10**
Unidades Post operatorias	2,4 ± 0,9	2,3 ± 1,4	0,88***
Hospitalización UCI	4/14 (29%)	3/11 (27%)	0,91
Días UCI	0,7 ± 1,5	0,3 ± 0,6	0,36**
Estadía hospitalaria post operatoria	4,4 ± 1,0	5,8 ± 2,4	0,10**

*Son 14 casos de HO total, una paciente con datos incompletos.

t test para varianzas distinta. *t test para varianzas iguales.

caso de fístula vesicovaginal. Al comparar las complicaciones según tipo de HO, existe una mayor proporción de lesiones vesicales en la histerectomía total (3:1), diferencia no significancia (Tabla XI).

DISCUSIÓN

La incidencia encontrada durante el periodo evaluado se encuentra en el rango de lo descrito en la literatura. Una serie irlandesa con 178.352 partos entre los años 1975 y 2001, describe una incidencia de 0,3 HO por 1000 partos (2). Otra serie en Turquía de 208.772 partos durante un periodo de 10 años (1985-1994), describe una incidencia de 0,3 HO por 1000 partos (3). Por último en Nueva York, un estudio que abarca los años 1991 a 1997, informa 34.241 partos con una incidencia de 1,4 HO por 1000 partos (4). Nuestra incidencia fue de 1,15 HO por 1000 partos en una casuística de 21.759 partos durante un periodo de observación de 6 años (2000 a 2005). Al analizar la incidencia por cada año existe una gran variación que va desde 0,27 a 2,5 por 1000 partos. Esta última tasa corresponde al año 2003 y coincide con la incorporación de 2 nuevos integrantes médicos al equipo de nuestro servicio, quienes realizaron 5 de las 9 HO de ese año.

Existe una gran diferencia respecto a la incidencia de HO según el tipo de parto en nuestra serie. Solo 1 caso fue posterior a parto vaginal (fórceps Kielland) que se complicó con inversión uterina. La incidencia de HO periparto post parto vaginal fue de 0,046 por 1000 partos, mientras

que la post parto cesárea fue de 1,10 por 1000 partos. El Odds Ratio observado para HO post parto cesárea versus parto vaginal fue 56,19 (95% IC 9,15-2.310,7). En otras experiencias se ha comunicado una tasa de HO postparto vaginal de 0,08 por 1000 partos (5). Esto nos alerta para un mejor control de nuestras tasas de cesárea y también nos indica indirectamente que en nuestro centro el manejo médico de la hemorragia post parto vaginal es efectivo y de buen resultado.

El 79% de las pacientes analizadas tiene antecedente de cicatriz de cesárea, más aún el 41,6% de ellas tiene dos o más cicatrices de cesárea previa. Esto es una condición patológica que se asocia a una placentación anormal con mayor riesgo de acretismo placentario o de placenta previa. Algunos autores han reportado un incremento del riesgo de placenta previa de 0,26% en útero sin cicatriz a 10% en pacientes con 4 o más cesáreas (5,6). También se ha comunicado que en pacientes con placenta previa y cicatriz uterina existe un

Tabla IX
CAUSA DE HISTERECTOMÍA OBSTÉTRICA

<i>Causa</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Atonía uterina	8	32
Placenta previa acreta	7	28
Placenta acreta no previa	5	20
Útero de Couvelaire	2	8
Inversión uterina	1	4
Otras	2	8
Total	25	100

Tabla X
CAUSA DE HISTERECTOMÍA OBSTÉTRICA Y TIPO DE PARTO

<i>Causa</i>	<i>Parto vaginal</i>	<i>Cesárea electiva</i>	<i>Cesárea urgencia</i>	<i>Total</i>
Atonía uterina	0	4	4	8
Inversión	1	0	0	1
Placenta acreta previa	0	1	6	7
Placenta acreta no previa	0	2	3	5
Útero de Couvelaire	0	0	2	2
Otras	0	2	0	2
Total	1	9	15	25

riesgo de 16% de cesárea seguida de HO versus 3,6% de aquellas con placenta previa pero sin cicatriz uterina (6,7).

El resultado perinatal está determinado por la urgencia obstétrica que motiva la interrupción del embarazo. El 75% de las muertes perinatales ocurrieron en pacientes con metrorragia del tercer trimestre.

Las cesáreas electivas corresponden al 50% del total de cesáreas, y de ellas, el 62% es por doble cicatriz de cesárea. En este grupo se puede focalizar el esfuerzo diagnóstico para descartar patologías como acretismo placentario y la placenta previa para poder planificar el momento de la cesárea seguida de una HO electiva, minimizando la hemorragia con procedimientos como no realizar el alumbramiento dirigido, ligadura arterial (hipogástricas, uterinas), apoyo del banco de sangre con autotransfusión, etc.

Si bien en todos los casos de atonía uterina están descritas las maniobras clínicas y el manejo farmacológico habitual, es necesario protocolizar el manejo clínico farmacológico de la hemorragia post parto y también el entrenamiento en técnicas como el uso de balones intrauterinos (sonda Foley,

catéter de Sengstaken-Blakemore y de Bakri), ligadura arterial (hipogástricas, uterinas), sutura de B-Lynch y embolización selectiva arterial, como alternativa terapéutica especialmente para las pacientes sin paridad completa (8,9).

La distribución del tipo de la HO fue muy similar en nuestro estudio (52% HO total y 48% HO subtotal). Esta distribución varía ampliamente en la literatura encontrada desde 19,1% a 64% para la HO total (2,3,10,11).

En nuestra serie la principal causa de HO fue el acretismo placentario (48% de los casos), distribuido similarmente entre placenta previa y no previa (28% y 20% respectivamente). Le sigue la atonía uterina con un 32%. No encontramos rotura uterina en nuestro estudio. El diagnóstico de acretismo fue clínico. No podemos correlacionarlo con diagnóstico histopatológico ya que sólo el 76% de los casos fue enviado a histopatología, sin embargo, el 80% (8/10) de los casos de acretismo placentario clínico, correspondía a acretismo placentario histológico en cualquiera de sus formas. En otros estudios se puede observar la misma tendencia sobre las causas de HO (4,11), Sin embargo, se presentan otras realidades como en

Tabla XI
COMPARACIÓN DE COMPLICACIONES SEGÚN TIPO DE HISTERECTOMÍA OBSTÉTRICA

<i>Complicaciones</i>	<i>HO total</i>	<i>HO subtotal</i>	<i>Valor p</i>
Lesión vesical	3 (23%)	1 (9%)	
Fístula vesicovaginal	1 (8%)	—	
Shock hipovolémico	1 (8%)	1 (9%)	
Morbilidad febril	1 (8%)	1 (9%)	
Relaparotomía	—	1 (9%)	
Sin complicaciones	7	7	
Total	6/13* (46%)	4/11 (36%)	0,909

HO: histerectomía obstétrica.

*Son 14 casos de HO total, una paciente con datos incompletos.

el Hospital de Rotunda, Dublín, Irlanda (2), donde se comunica como primera causa la rotura uterina en un contexto de baja tasa de cesáreas (12,7%); o como en Ankara, Turquía (3), donde la primera causa de HO durante la segunda mitad de la década de los 80 era la atonía uterina (41,9%) seguida de acretismo placentario (25,6%), y reemplazada en la primera mitad de la década de los 90, por el acretismo placentario en primer lugar (41,7%) y la atonía uterina en segundo lugar (29,2%). El autor explica este cambio por el aumento de la tasa de cesáreas de un periodo al otro (10,2% a 12%). Nosotros no tenemos una clara correlación entre la tasa de cesáreas e HO durante el periodo de estudio.

El tiempo operatorio promedio de la HO en esta serie fue de $124,3 \pm 37,8$ minutos. No hay diferencias significativas respecto al tiempo operatorio entre la HO total y subtotal. Esta cifra es similar a otras casuísticas que van desde $131,9 \pm 43,2$ minutos a $157,1 \pm 75,4$ minutos (4,12).

Las transfusiones intraoperatorias se realizaron en 68% de las pacientes, esta cifra es menor que la señalada en otras series que van entre 87% al 97% (3,4). El número de unidades transfundidas tanto en el intra como postoperatorio es en promedio 5,8 unidades lo que no difiere de otras experiencias (3,3 a 15 unidades). El menor descenso del hematocrito postoperatorio de las pacientes con HO subtotal ($p < 0,05$), no necesariamente puede ser explicado por las diferencias de ambas técnicas, pues también hay algunos factores de sesgo como el tipo (urgente o electiva) y la causa de cesárea asociada a la HO.

Las complicaciones quirúrgicas postoperatorias descritas en la literatura son la morbilidad febril, infección de la herida operatoria, infección del tracto urinario y lesión vesical. Representando aproximadamente el 60% de los pacientes en cada serie. También hay reportes de muerte materna (13); nosotros no registramos en este periodo muertes maternas por esta causa y la principal complicación operatoria observada fue la lesión vesical con una proporción de 3:1 en las HO total comparadas con la subtotal, sin diferencias significativas entre ambas. Las complicaciones postoperatorias se observaron en el 40% de las pacientes. La buena evolución de ellas se ve reflejada en que solo un 1/3 de las pacientes ingresa a la UCI adultos y su estadía promedio fue de medio día.

El escaso número de casos limita el análisis de nuestros datos, pero nos permite plantear nuevas estrategias frente a varios temas que se imbrican en la HO periparto, a saber: la hemorra-

gia primaria postparto con su manejo médico y quirúrgico no radical; la cesárea iterativa y el riesgo de placentación anormal; la evaluación durante los controles prenatales de la inserción placentaria anómala; y el enfoque selectivo y electivo de la HO con el objetivo de disminuir las complicaciones post operatorias de este procedimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Speert H. Part IX. Operations and Therapeutic Procedures. Obstetrics & Gynecologic Milestones illustrated. 2nd ed. Carnforth, UK. The Parthenon Publishing Group Ltd. 2000; 572-577.
2. Roopnarinesingh R, Fay L, McKenna P. A 27- year review of obstetric hysterectomy. *J Obstet Gynaecol* 2003;23(3):252-4.
3. Zorlu CG, Turan C, Isik AZ, Danisman N; Mungan T, Gökmen O. Emergency hysterectomy in modern obstetric practice. Changing clinical perspective in time. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77(2):186-90.
4. Kastner E, Figueroa R, Garry D, Maulik D. Emergency peripartum hysterectomy: experience at a community teaching hospital. *Obstet Gynecol* 2002; 99:971-5.
5. Clark SL, Koonong PP, Phelan JP. Placenta previa/ accreta and prior cesarean section. *Obstet Gynecol* 1985;66: 89-92.
6. Wu S, Kocherginsky M, Hibbard JU. Abnormal placentation: twenty year analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(5):1458-61.
7. Neilson TF, Hagberg H, Ljungblad U. Placenta previa and antepartum haemorrhage after previous cesarean section. *Gynecol Obstet Invest* 1989;27: 89-94.
8. Seror J, Allouche C, Elhaik S. Use of Sengtaken-Blakemore tube in massive postpartum hemorrhage: a series of 17 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:600-4.
9. Mousa H, Alfirevic Z. Major postpartum hemorrhage: survey of maternity units in the United Kingdom. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:727-30.
10. Engelsen IB, Albrechtsen S, Iversen OE. Peripartum hysterectomy-incidence and maternal morbidity. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:409-12.
11. El-Jallad MF, Zayed F, Al-Rimawi HS. Emergency peripartum hysterectomy in Northern Jordan: indications and obstetric outcome (an 8-year review). *Arch Gynecol Obstet* 2004;270(4):271-3.
12. Forna F, Miles A, Jamieson D. Emergency peripartum hysterectomy: A comparison of cesarean postpartum hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190;5:1440-4.
13. Okogbenin SA, Gharoro EP, Otoide VO, Okonta PI. Obstetric hysterectomy: fifteen years' experience in a Nigerian Tertiary centre. *J Obstet Gynaecol* 2003; 24(2):201-2.

Trabajos Originales

CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS CON DIAGNÓSTICO PRENATAL: SEGUIMIENTO

Susana Aguilera P.¹, Juan Guillermo Rodríguez A.¹, Gabriela Enríquez G.², Ximena Vascope M.³, Oscar Pizarro R.³, Ramón Almuna V.¹

¹Centro de Referencia Perinatal Oriente, Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Santiago Oriente "Dr. Luis Tisné Brousse". ²Centro Cardiovascular, Hospital Luis Calvo Mackenna. ³Servicio de Neonatología, Hospital Santiago Oriente "Dr. Luis Tisné Brousse".

RESUMEN

Objetivo: Seguimiento de las cardiopatías congénitas con diagnóstico prenatal. **Método:** Se analizaron todas las cardiopatías con diagnóstico prenatal que ingresaron al Centro de Referencia Perinatal Oriente (CERPO) entre Abril 2003 y Junio 2005. Se realiza seguimiento postnatal y se compara el pronóstico con la experiencia previamente reportada en la literatura. **Resultados:** Se detectaron 94 cardiopatías congénitas de las cuales 76,6% correspondían a pacientes referidas desde otras regiones del país. La edad gestacional promedio al diagnóstico fue de 32 semanas. La principal causa de derivación correspondió a sospecha en examen obstétrico ultrasonográfico de rutina (72% de los casos). En esta serie se detectaron 10 anomalías cromosómicas y 14 casos presentaron malformaciones extracardiacas asociadas. Los diagnósticos más frecuentes correspondieron a síndrome hipoplasia ventricular izquierdo y ventrículo único, cardiopatías de difícil tratamiento y elevada mortalidad. La sobrevida global alcanzó un 46,1%, cifra similar a estudios internacionales previamente reportados. La sobrevida fue mejor en pacientes con malformaciones cardíacas únicas, que en pacientes que presentaron malformaciones más severas. **Conclusión:** Es importante mejorar el diagnóstico de cardiopatías ductus dependientes aisladas para mejorar la sobrevida en estos grupos de pacientes.

PALABRAS CLAVES: *Cardiopatía congénita, diagnóstico prenatal, pronóstico*

SUMMARY

Objective: Follow up of congenital heart disease with prenatal diagnosis. **Method:** We analyzed all the congenital heart disease with prenatal diagnosis referred to the Centro de Referencia Perinatal Oriente (CERPO), between April 2003 and June 2005. We followed up after birth in terms of its prognosis and it was compared with previous reports. **Results:** 94 congenital heart diseases were diagnosed, 76.6% of these patients was referred from others regions of the country. The mean gestational age at diagnosis was 32 weeks. In 72% the reason for referral was suspicion of congenital heart disease on routine obstetric ultrasound examination. 10 patients presented chromosomal abnormalities and 14 were associated with others extracardiac malformations. The most frequent diagnosis was hypoplastic left heart syndrome and single ventricle, both complex malformations with difficult treatment and high mortality. The global survival rate reached a 46.1%, similar to previously reported studies. The survival rate was higher in patients with a single cardiac malformation than in patients with complex malformations. **Conclusion:** It is important to improve the prenatal diagnosis of ductus dependent isolated cardiac abnormalities in order to improve the survival in this group of patients.

KEY WORDS: *Congenital heart disease, prenatal diagnosis, prognosis*

INTRODUCCIÓN

Las cardiopatías congénitas constituyen una importante causa de mortalidad en el período perinatal e infancia, alcanzando hasta un 20% de las muertes neonatales (1,2). Corresponden a las malformaciones congénitas más frecuentes, alcanzando una incidencia de 0,3-0,8 por cada 100 recién nacidos (3-5). Esta incidencia subestima el verdadero número de cardiopatías congénitas en fetos. Frecuentemente los abortos espontáneos y mortinatos son el resultado de complejos defectos cardíacos o de defectos cromosómicos que tienen asociado un defecto cardíaco, a muchos de éstos fetos no se les realiza autopsia (por no autorización de los padres), y por lo tanto son subdiagnosticadas. La incidencia total de cardiopatías congénitas en fetos ha sido reportada hasta 5 veces la encontrada en recién nacidos (3,6).

Asimismo, las cardiopatías congénitas que tienen mayor posibilidad de diagnóstico prenatal son las más severas (por alteración de la imagen de 4 cámaras y tractos de salida), y son las que están asociadas a un mayor riesgo de muerte neonatal. Además se asocian a defectos cromosómicos y otras malformaciones extracardíacas. Por estas razones ha sido difícil demostrar una ventaja con el diagnóstico prenatal de cardiopatías congénitas (7).

En cardiopatías congénitas aisladas, ductus dependientes (síndrome hipoplasia ventricular izquierdo, dextro transposición de grandes arterias, coartación aórtica crítica), ha sido demostrada la ventaja del diagnóstico prenatal, mejorando significativamente el pronóstico (8-10).

El objetivo de este trabajo es comparar la evolución y pronóstico de pacientes con diagnóstico prenatal de cardiopatías congénitas con la experiencia previamente reportada.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizan 94 casos de embarazadas en cuyos fetos se diagnosticó una cardiopatía congénita. Todas fueron referidas desde distintas regiones del país al Centro de Referencia Perinatal Oriente (CERPO) entre Abril 2003 y Junio 2005. Este Centro desde su creación en Abril del 2003; ha recibido un total de 969 embarazadas referidas por sospecha o diagnóstico de alguna malformación congénita fetal. En 299 pacientes se confirmó o diagnosticó una malformación congénita, de las cuales 42% corresponden a cardiopatías congénitas (Figura 1), procedentes del Área Oriente de

Santiago y de otras regiones del país, de acuerdo a la red establecida por el Ministerio de Salud. Los pacientes fueron ingresadas y manejadas por un equipo multidisciplinario en conjunto con el Centro Cardiovascular del Hospital Luis Calvo Mackenna (HLCM). De esta manera se realizó consejería prenatal, apoyo psicológico, acomodación en Hogar de Acogida a pacientes de regiones y se ofreció estudio de cariograma fetal según la edad gestacional y el riesgo de asociación con alteraciones cromosómicas. Asimismo se realizó el manejo perinatal y organización de la cardiocirugía en los casos que lo requirieron. Se analiza la naturaleza de las cardiopatías, asociación con aneuploidías, asociación con otras malformaciones extracardíacas, resultado perinatal y pronóstico. La información prenatal y perinatal fue obtenida de la base de datos del CERPO y ficha clínica del Hospital Santiago Oriente "Dr. Luis Tisné Brousse". El seguimiento postnatal se realizó por un período comprendido entre 5 y 30 meses, utilizando los registros de la base de datos del Centro Cardiovascular del HLCM.

RESULTADOS

De las 94 cardiopatías congénitas estudiadas, 72 correspondieron a pacientes referidas desde otras regiones del país (76,6%) y 22 (23,4%) correspondieron a pacientes de Santiago. La edad gestacional promedio al momento del diagnóstico fue de 32 semanas (rango: 17 y 42 semanas). El motivo de derivación más frecuente fue sospecha de cardiopatía congénita en examen obstétrico de rutina (68 casos) (Tabla I). Se encontraron 10 anomalías cromosómicas, que corresponden al 10,6% del total. Los distintos tipos de cromosomopatías y las cardiopatías asociadas se detallan en la Tabla II. El 14,9% de las pacientes presentaron malformaciones extracardíacas asociadas (Tabla III). Las malformaciones cardíacas diagnosticadas con ma-

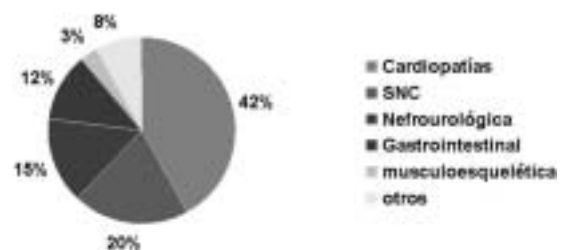


Figura 1. Naturaleza de las 299 malformaciones congénitas ingresadas a CERPO, 2003-2006.

Tabla I

MOTIVO DE DERIVACIÓN DE CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS CON DIAGNÓSTICO PRENATAL

Motivo de derivación	Casos
Sospecha en ultrasonido de rutina	68
Malformaciones extracardiácas	8
Arritmias	8
Diabetes pregestacional	5
Hídrops fetal	3
Historia familiar de cardiopatías congénitas	2

por frecuencia correspondieron a: síndrome de hipoplasia ventricular izquierda (28 casos), ventrículo único (9 casos), arritmias (9 casos), síndrome de hipoplasia ventricular derecha (8 casos) y cardiopatías complejas (8 casos). La distribución total de los distintos tipos de defectos cardíacos se muestra en la Figura 2. El resultado perinatal se muestra en la Tabla IV. Hubo un total de 43 recién nacidos operados, de los cuales hay 26 vivos y 17 fallecidos. El seguimiento de este grupo mostró que la supervivencia global fue de 46,1%, hubo 5,6% de muertes intrauterinas, 31,5% de muertes neonatales y 16,9% de muertes infantiles. El seguimiento de las cardiopatías según los distintos diagnósticos se muestra en la Tabla V. Se excluyen del seguimiento las aneuploidías incompatibles con la vida.

Tabla II

CARDIOPATÍAS ASOCIADAS A DEFECTOS CROMOSÓMICOS

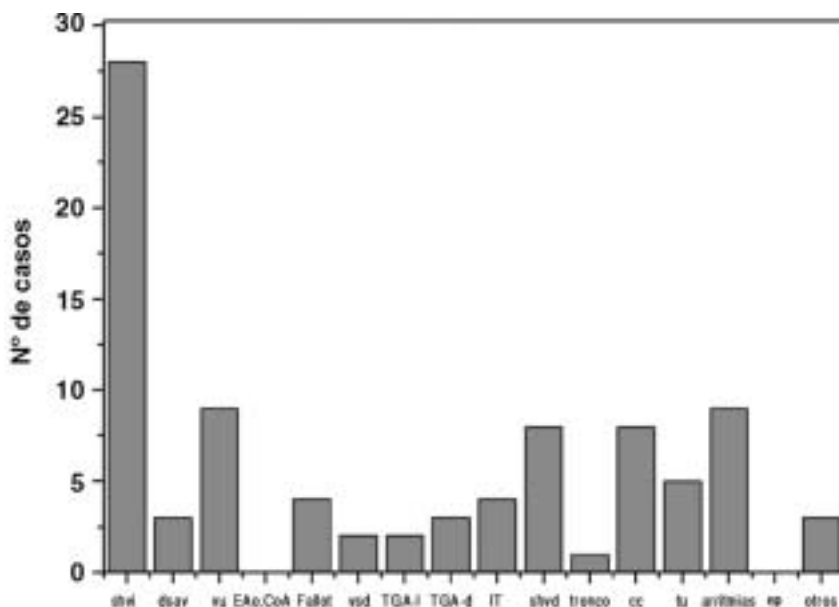
Defectos cromosómicos	Casos	Tipo de cardiopatía (n)
Trisomía 18	3	shvi(1), cc(2)
Trisomía 13	2	cc(2)
Trisomía 21	3	dsav(2), cc(1)
Delección brazo corto cromosoma 18	1	l-tga(1)
Translocación 19:22	1	shvi(1)
Total	10	

shvi: síndrome de hipoplasia ventricular izquierda; cc: cardiopatía compleja; dsav: defecto septal atrio-ventricular; l-tga: leve transposición de grandes arterias.

Tabla III

MALFORMACIONES EXTRACARDÍACAS ASOCIADAS A CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS CON DIAGNÓSTICO PRENATAL

Malformaciones asociadas	Casos	%
Sistema urogenital	5	35,7
SNC	4	28,5
Sistema gastrointestinal	1	7,1
Pared abdominal	3	21,4
Displasia ósea	1	7,1
Total	14	100



shvi: síndrome hipoplasia ventricular izquierdo, dsav: defecto septal atrioventricular, vu: ventrículo único, EAo/CoA: estenosis/coartación aórtica, vsd: defecto septal ventricular, TGA-l: levotransposición de grandes arterias, TGA-d: dextro transposición de grandes arterias, IT: insuficiencia tricuspídea, shvd: síndrome hipoplasia ventricular derecho, tronco: tronco arterioso, cc: cardiopatías complejas, tu: tumores, ep: estenosis pulmonar.

Figura 2. Distribución de cardiopatías congénitas con diagnóstico prenatal según categoría diagnóstica.

Tabla IV
PARÁMETROS CLÍNICOS PERINATALES DE
CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS CON DIAGNÓSTICO
PRENATAL

Edad gestacional promedio al nacer	37,7 semanas
Peso promedio al nacer	2.924 gramos
Vía de parto	cesárea: 58; vaginal: 36
APGAR <5 al minuto	11
APGAR <5 a los 5 minutos	9
Recién nacidos operados	43 (vivos: 26; fallecidos: 17)
Recién nacidos no operados	51 (vivos: 15; fallecidos: 36)

DISCUSIÓN

Una proporción importante de las pacientes referidas al CERPO, corresponden a pacientes de regiones (76,6%), lo que demuestra la mejoría en la capacidad de diagnóstico prenatal a nivel nacional observada en los últimos años. La Figura 3 muestra como ha mejorado el diagnóstico ultrasonográfico en Chile desde el año 1997-2002 (11). Asimismo, destaca la importancia de capacitar en ecocardiografía fetal a los obstetras de

otras regiones del país que realizan ultrasonografía obstétrica, considerando que los centros cardioquirúrgicos están concentrados en Santiago.

La edad gestacional promedio al diagnóstico fue de 32 semanas, lo que es tardío si comparamos éstos resultados con otras series internacionales publicadas, en donde la edad gestacional promedio al diagnóstico varía entre las 26 y 28 semanas (12,13). Esto, para nuestro país podría no ser tan relevante, si consideramos que en nuestro país no está permitido el aborto, por lo tanto, en la mayoría de los casos no sería necesario tener hecho el diagnóstico antes de las 24 semanas.

Sin embargo, es importante mejorar aún más el diagnóstico prenatal, de tal manera que la referencia se realice en etapas más tempranas de la gestación, con el propósito de realizar una evaluación más completa y oportuna y eventualmente terapia fetal. De esta manera los casos que presentan aneuploidías incompatibles con la vida o cardiopatías que no requieran cirugía inmediata, pueden volver a su hospital de origen antes del parto.

El motivo de derivación más importante correspondió a la sospecha en examen ultrasonográfico

Tabla V
EVOLUCIÓN DE LAS DISTINTAS CARDIOPATÍAS SEGÚN CATEGORÍA DIAGNÓSTICA

<i>Cardiopatía</i>	<i>Muerte intrauterina</i> <i>n (%)</i>	<i>Muerte neonatal</i> <i>n (%)</i>	<i>Muerte infantil</i> <i>n (%)</i>	<i>Vivo</i> <i>n (%)</i>	<i>Total</i> <i>n (%)</i>
shvi	2 (7,1)	15 (53,5)	6 (21,4)	5 (17,8)	28 (31,5)
dsav	1 (33,3)	1 (33,3)	0	1 (33,3)	3 (3,3)
vu	0	3 (33,3)	1 (11,1)	5 (55,5)	9 (10,1)
EAo/CoA	0	0	0	0	0
Fallot	0	0	2 (50)	2 (50)	4 (4,4)
vsd	0	0	0	2 (100)	2 (2,2)
ep	0	0	0	0	0
l TGA	0	0	1 (50)	1 (50)	2 (2,2)
d TGA	0	0	1 (33,3)	2 (66,6)	3 (3,3)
IT	0	1 (25)	0	3 (75)	4 (4,4)
shvd	0	4 (50)	1 (12,5)	3 (37,5)	8 (8,9)
tronco	0	1 (100)	0	0	1 (1,1)
cc	0	3 (37,5)	3 (37,5)	2 (25)	8 (8,9)
tu	0	0	0	5 (100)	5 (5,6)
arritmias	1 (11,1)	0	0	8 (88,8)	9 (10,1)
otros	1 (33,3)	0	0	2 (66,6)	3 (3,3)
Total	5 (5,6)	28 (31,6)	15 (16,8)	41 (46)	89 (100)

shvi: síndrome hipoplasia ventricular izquierdo; dsav: defecto septal atrio ventricular; vu: ventrículo único; EAo/CoA: estenosis/coartación aórtica; Fallot: tetralogía de Fallot; vsd: defecto septal ventricular; ep: estenosis pulmonar, l TGA: levo transposición de grandes arterias, d TGA: dextro transposición de grandes arterias; IT: insuficiencia tricuspídea; shvd: síndrome hipoplasia ventricular derecho; tronco: tronco arterioso; cc: cardiopatías complejas; tu: tumores.

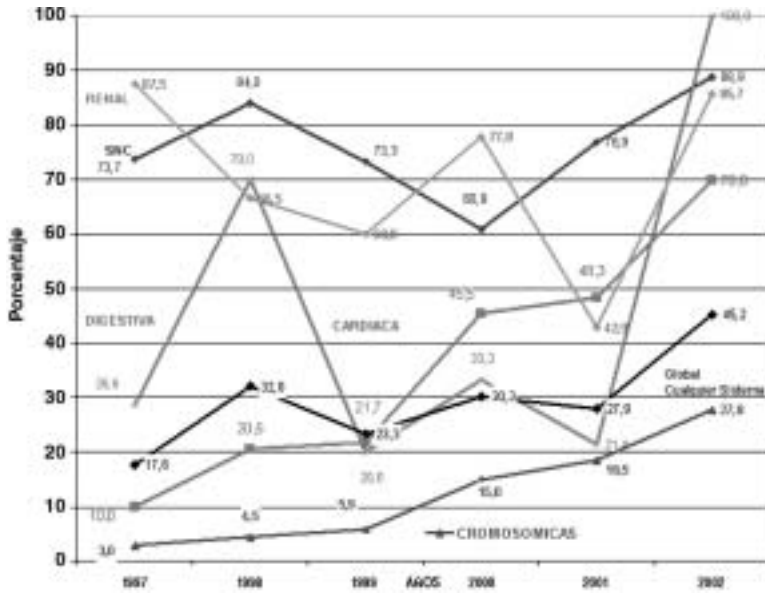


Figura 3. Evolución de la capacidad diagnóstica ultrasonográfica de las malformaciones congénitas. Chile 1997-2002 (11).

de rutina (72%), lo que es consistente con otras series publicadas (12-15) y destaca la importancia de la pesquisa de cardiopatías congénitas en la población general y no sólo en pacientes de riesgo.

En el 10,6% de las pacientes se diagnosticó una cromosomopatía y en 14% malformaciones extracardíacas asociadas, cifras similares a las publicadas en la serie de Brick y Allan (12) que mostró 9,5% y 15% respectivamente.

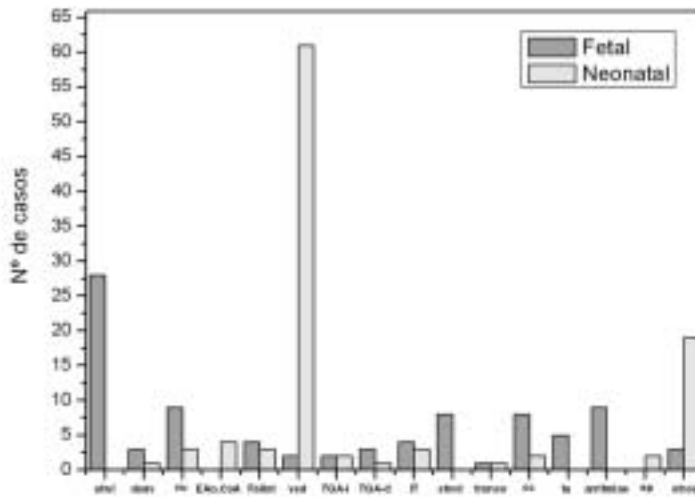
El espectro de las cardiopatías congénitas con diagnóstico fetal difiere del encontrado postnatalmente con un aumento de las formas más severas como son el síndrome de hipoplasia ventricular izquierda, los defectos atrioventriculares y el ventrículo único, reportados hasta 2 a 3 veces más frecuentes que en la vida postnatal (16,17). La naturaleza de las cardiopatías congénitas diagnosticadas en esta serie es similar a las descritas en otras publicaciones.

Para comparar la distribución de cardiopatías congénitas en el grupo con diagnóstico prenatal con aquel en que sólo se realizó el diagnóstico en el período postnatal, se analizó el total de casos nacidos en el Hospital Dr. Luis Tisné Brousse durante el mismo período del estudio (n=102), pero sin diagnóstico prenatal (Figura 4). Se observa que no hubo casos de síndrome de hipoplasia ventricular izquierda, arritmias, tumores, síndrome de hipoplasia ventricular derecha sin diagnóstico prenatal. En relación a la dTGA, habitualmente subdiagnosticada en las series fetales, sólo un caso no tuvo diagnóstico prenatal. En el grupo

con diagnóstico postnatal, hubo 4 casos de estenosis aórtica/coartación, y no hubo casos en la serie fetal. Considerando que estos son los grupos más importantes para mejorar el pronóstico es imprescindible mejorar el diagnóstico de patología del arco aórtico.

El mayor número de casos sin diagnóstico prenatal correspondió a defectos del tabique interventricular (CIV), lo que es posible explicar debido a que en general, los equipos de ultrasonido utilizados en la atención primaria no son de última generación y no cuentan con Doppler color, lo que es muy útil para mejorar la capacidad diagnóstica de ellos. Además muchas de estas CIV se cierran espontáneamente y generalmente no son de urgencia quirúrgica inmediata.

La sobrevida global (46,1%) así como el porcentaje de muertes intrauterinas (5,6%) es prácticamente igual a la serie reportada de Brick y Allan (47% y 5%) (12), sin embargo, la mortalidad infantil y neonatal son mayores en nuestra serie, lo que podría ser explicado por el término voluntario del embarazo de los casos más severos en la serie americana, que alcanza un 25%. En la Tabla VI se compara los resultados del seguimiento obtenidos en este estudio con distintas series publicadas (18,19). Es importante destacar la sobrevida global obtenida en esta serie es similar a la de series internacionales publicadas, sin embargo, en Chile todos los niños son tratados, no existe una selección previa, lo cual le otorga un valor aún mayor a los resultados obtenidos.



shld: síndrome hipoplasia ventricular izquierdo, daac: defecto septal atrioventricular, vu: ventrículo único. EAs/CsA: estenosis/coartación aórtica, vsd: defecto septal ventricular, TGA-l: levotransposición de grandes arterias, TGA-d: dextro transposición de grandes arterias, IT: insuficiencia tricuspídea, shrd: síndrome hipoplasia ventricular derecho, trnco: tronco arterioso, cc: cardiopatías complejas, tu: tumores, ep: estenosis pulmonar.

Figura 4. Comparación de cardiopatías congénitas con y sin diagnóstico prenatal.

Tabla VI

RESULTADOS DE SEGUIMIENTO DE CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS CON DIAGNÓSTICO PRENATAL EN DISTINTAS SERIES PUBLICADAS

	Feslova (13) n= 847	Allan (6) n= 1006	Smythe (17) n= 170	Brick (12) n= 408	Rodríguez (18) n= 42	CERPO n= 94
<i>Defectos</i>						
Cromosómicos (%)	17,5	17	15	9,5	19	10,6
Malformaciones extracardiacas (%)	17,5	17	23	15	57	14
Sobrevida global (%)	45	41	21	47	40	46,1

El porcentaje de pacientes vivos al término del seguimiento es mayor en malformaciones únicas como defectos del tabique interventricular, insuficiencia tricuspídea, TGA, tumores y arritmias, que en pacientes con malformaciones más severas como son síndrome de hipoplasia ventricular izquierda, ventrículo único y cardiopatías complejas, tal como ha sido reportado previamente (12,13).

En resumen, los resultados obtenidos son concordantes con las series previamente reportadas. Es evidente que existe una alta mortalidad tanto intrauterina como postnatal, ya que las cardiopatías mayormente diagnosticadas son complejas, de difícil manejo y por esto es difícil mejorar la sobrevida. Sin embargo, existe evidencia que niños con diagnóstico prenatal de cardiopatías congénitas severas tendrían una mejor condición al momento de la cirugía y menor tiempo de estadía en unidad de cuidados intensivos lo que podría mejorar la morbilidad y el desarrollo neurológico a largo plazo en estos niños (20). Es importante enfatizar la importancia del diagnóstico

prenatal en las malformaciones ductus dependientes aisladas, que en esta serie son pocas, para así lograr mejorar el pronóstico de esos niños.

BIBLIOGRAFÍA

- Hoffman JI, Christianson R. Congenital Heart disease in a cohort of 19502 births with long term follow- up. Am J Cardiol 1978;42(4):641-7.
- Young ID, Clarke M. Lethal malformations and perinatal mortality: a ten year review with comparison of ethnic differences. Br Med J 1987;295:88-91.
- Hoffman JI. Incidence of congenital heart disease I: Postnatal incidence. Pediatr Cardiol 1995;16(3):103-13.
- Hoffman JI. Incidence of congenital heart disease II: Prenatal incidence. Pediatr Cardiol 1995;16(4):155-65.
- Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, Brenner JI, Neill CA, Perry LW, et al. Congenital heart disease: prevalence at live birth. The Baltimore-Washington Infant Study. Am J Epidemiol 1985;121(1):31-6.

6. Allan LD, Crawford DC, Anderson RH, *et al.* Spectrum of congenital heart disease detected echocardiographically in prenatal life. *Br Heart* 1985;54:523-6.
 7. Yates R. The influence of prenatal diagnosis on outcome in patients with structural congenital heart disease. *Prenatal Diagn* 2004;24:1143-9.
 8. Tworetzky W, McElhinney DB, Reddy VM, Brook M, Hanley L, Silverman NH. Improved surgical outcome after fetal diagnosis of hypoplastic left syndrome. *Circulation* 2001;103(9):1269-73.
 9. Bonnet D, Coltri A, Bureta G, Fermont L, Le Bidois J, Kachaner J, *et al.* Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality. *Circulation* 1999;99:916-8.
 10. Franklin O, Burch M, Manning N, Sleeman K, Gould S, Archer N. Prenatal diagnosis of coarctation of the aorta improves survival and reduces morbidity. *Heart* 2002;87:67-9.
 11. Pizarro O, Alarcón T. Evaluación de la ultrasonografía prenatal en el diagnóstico del paciente genético. Estudio de 6 años. XLIII Congreso Chileno de Pediatría. Valdivia, 2003.
 12. Brick DH, Allan LD. Outcome of Prenatally Diagnosed Congenital Heart Disease: An Update. *Pediatr Cardiology* 2002;23(4):449-53.
 13. Fesslova V, Nava S, Villa L. Evolution and long term outcome in cases with fetal diagnosis of congenital heart disease: Italian multicentre study. *Fetal Cardiology Study Group of the Italian Society of Pediatric Cardiology. Heart* 1999;82(5):594-9.
 14. Allan LD, Sharland GK, Milburn A, Lockhart SM, Groves AM, Anderson RH, *et al.* Prospective diagnosis of 1,006 consecutive cases of congenital heart disease in fetus. *J Am Coll Cardiol* 1994;23(6):1452-8.
 15. Rodriguez JG, Doggenweiler F, Enriquez G, Hinrichsen M, Soler P, Alarcon R, *et al.* Diagnóstico prenatal de cardiopatías. *Rev Chil Ultrasonografía* 1999;2:40-7.
 16. Fyler DC, Buckley LP, Hellenbrand WE, Cohn HE. Report of the New England Regional Infant Cardiac Care Program. *Pediatrics* 1980;65(suppl):376-446.
 17. Bull C. On behalf of the British Paediatric Cardiac Association. Current and potential impact of fetal diagnosis on the prevalence and spectrum of serious congenital heart disease at term. *Lancet* 1999;354:1242-47.
 18. Smythe JF, Copel J, Kleinman Ch. Outcome of prenatally detected cardiac malformations. *Am J Cardiol* 1992;69:1471-4.
 19. Rodriguez JG, Holmes R, Martin R, Wilde P, Soothill P. Prognosis following prenatal diagnosis of heart malformations. *Early Human Development* 1998;52:13-20.
 20. Newburger JW, Wypij D, Bellinger DC, *et al.* Length of stay after infant heart surgery is related to cognitive outcome at age 8 years. *J Pediatr* 2003;143(1):67-73.
-

Trabajos Originales

PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICO IDIOPÁTICO Y EMBARAZO. CESÁREA VERSUS PARTO VAGINAL

Sergio Hott A.^a, Alessandro Queirolo S.^a, Nicolás Veas P.^a, Gloria Rubio A.¹

¹Servicio de Hematología, Hospital Militar.

^aInternos de Medicina, Universidad de los Andes.

RESUMEN

Si bien el púrpura trombocitopénico idiopático (PTI) es una patología poco frecuente, su importancia radica en que existe una alta morbimortalidad materno-fetal durante el embarazo, el parto y el puerperio. Es en el parto donde actualmente existe mayor controversia, con respecto a que vía es más recomendable, cesárea o vía vaginal. Nuestro propósito es acortar la brecha de la duda con respecto a ésta incógnita en base a la literatura disponible actualmente tanto a nivel nacional como internacional presentando una revisión bibliográfica sobre el PTI en el embarazo dando una pequeña reseña sobre la fisiopatología de ésta, diagnóstico y tratamiento, centrándonos en la controversia sobre que vía de parto es la más indicada. Se adoptó la estrategia de búsqueda desarrollada en la revisión electrónica de bases de datos, bajo criterios definidos que permitieron identificar los estudios con mejor evidencia posible. En nuestra búsqueda se encontraron 18 trabajos que cumplieran con nuestros criterios de búsqueda. En la literatura no encontramos un trabajo prospectivo randomizado con un buen grado de evidencia y fuerza que afirme una vía por sobre otra. Los trabajos encontrados corresponden a reportes de casos y guías de expertos que recomiendan un manejo por sobre otro. Podemos concluir que la vía del parto se definiría según condiciones obstétricas y no por el nivel de plaquetas fetales encontrados. Además, algunos de los procedimientos para determinar los niveles de plaquetas estarían relacionado a un mayor riesgo de morbimortalidad que la patología base.

PALABRAS CLAVES: *Púrpura trombocitopénico idiopático, plaquetas, cesárea, parto vaginal*

SUMMARY

The idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is a rare pathology but its importance lies in the fact that exists a high morbimortality during pregnancy, labor and puerperium. There's a controversy about which methods for labor are more recommended nowadays, either vaginal way or through cesarean and for that purpose this investigation will try to shorten that breach of doubt using both national and international literature giving a closer look to the ITP and its physiopathology, diagnose and treatment. The strategy used consisted on an electronic review of data bases under defined criterion that allowed us to identify the researches with good evidence. We found eighteen investigations under this criterion. On literature we didn't found any researches with good grade of evidence that probe that one way is more beneficial than the other. Our researches found are cases and guidelines of experts that do recommend one way over the other. The conclusions of our investigation are that the ways of labor will be defined depending on obstetric conditions and not by the level of fetal platelets found. Some of the procedures to determine these levels would be related to a higher morbimortality risk than the IPT *per se*.

KEY WORDS: *Idiopathic thrombocytopenic purpura, platelets, cesarean, vaginal delivery*

INTRODUCCIÓN

El Púrpura Trombocitopénico Idiopático (PTI) es una afección hematológica infrecuente, que presenta una incidencia de 3,2 casos en 1.000.000. Se define como trombocitopenia aislada con médula ósea normal en ausencia de otras causas de trombocitopenia, como enfermedades autoinmunes, reacciones adversas a drogas, síndrome antifosfolípido o enfermedades virales.

Existe una disminución de las plaquetas circulantes por destrucción de estas, mediada por anticuerpos tipo IgG contra las glicoproteínas de membrana. Este complejo antígeno/anticuerpo es captado por el sistema retículo endotelial, especialmente en el bazo con su consecuente remoción. El anticuerpo materno puede atravesar la barrera placentaria y llegar a la circulación fetal. Es importante tener en cuenta que el nivel de anticuerpos en el suero materno no predice si el feto está afectado, debido a que la composición antigénica de la superficie fetal es distinta a la de la madre, pudiendo pasar al feto sin afectarlo (1,2,3).

En adultos, la forma de presentación más frecuente es la forma crónica, hasta un 90% de los casos no presenta recuperación y suele existir recidiva. Esta forma se presenta con mayor frecuencia en mujeres (mujer:hombre=2,6:1) en edad fértil. Es por esta razón que un gran porcentaje de esta patología se diagnostica durante el embarazo, tanto por exámenes de rutina como por exacerbación a causa del embarazo. La aparición de síntomas va a depender del nivel plaquetario que posea la paciente (2,4).

Durante años se ha desconocido cual es la vía del parto más segura para estas pacientes. En el presente trabajo se presenta una revisión bibliográfica sobre el PTI en el embarazo dando una pequeña reseña sobre la fisiopatología de ésta, diagnóstico y tratamiento, centrándonos en la controversia sobre que vía de parto es la más indicada.

Para este trabajo se adoptó la estrategia de búsqueda de información con respecto al PTI y su asociación con la vía del parto, desarrollando una revisión electrónica de bases de datos, que permitió identificar los estudios con mejor evidencia posible. Las bases de datos son las siguientes: medline, embase, healthstar, dare, cochrane, biosis, online medical, database, ebsco, blood, medline plus, pubmed, proquest, además se utilizó cedip.cl, puc.cl.

Los niveles de evidencia y fuerza de las recomendaciones se clasificaron de acuerdo a la North of England Evidence Based Guideline Development Project (Tabla I).

Fisiopatología del PTI y su relación con el embarazo

En el PTI el mecanismo de la trombocitopenia es la reducción de la vida de las plaquetas por una destrucción aumentada de estas, dada la aparición de anticuerpos tipo IgG sobre la membrana plaquetaria, dirigidos contra antígenos de dicha membrana. La destrucción de las plaquetas ocurre en los macrófagos esplénicos, como consecuencia de la presencia de receptores para IgG en la membrana de estos macrófagos. Como antes mencionamos la severidad de la enfermedad esta

Tabla I
NIVEL DE EVIDENCIA Y FUERZA DE RECOMENDACIÓN

<i>Nivel de evidencia</i>	<i>Descripción</i>
Grado I	Evidencia obtenida a partir de al menos un ensayo clínico aleatorio y controlado bien diseñado.
Grado II 1	Evidencia obtenida a partir de ensayos clínicos no aleatorios y bien diseñados.
Grado II 2	Evidencia obtenida a partir de estudios de cohorte.
Grado II 3	Evidencia obtenida a partir de múltiples series comparadas en el tiempo, con o sin grupo control. Incluye resultados de experimentos no controlados.
Grado III	Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos o informes de comités expertos.
<i>Nivel de evidencia</i>	<i>Fuerza de recomendación</i>
III 1	A: existe adecuada evidencia científica para adoptar una práctica.
II 1, II 2	B: existe cierta evidencia para recomendar la práctica.
III	C: hay insuficiente evidencia para recomendar o no recomendar la práctica.
II 1, II 2	D: existe cierta evidencia para no recomendar la práctica.
III 1	E: existe adecuada evidencia científica para no recomendar la práctica.

relacionada con los niveles de IgG ligada a las plaquetas. El anticuerpo puede atravesar la placenta, cubrir las membranas fetales y aumentar su destrucción por el sistema retículo endotelial fetal. En esta revisión no se encontraron artículos que mencionen directamente la existencia de riesgo de hemorragia fetal durante el embarazo. Es importante mencionar que en pacientes cuya enfermedad esta en remisión, el feto tiene riesgos de sufrir trombocitopenia por la existencia de anticuerpos a nivel materno, la trombocitopenia neonatal de grado variable se presenta hasta en 50% de los casos de PTI materno. En madres portadoras de PTI con recién nacido anterior no trombocitopénico, el riesgo para el recién nacido actual es bajo; la trombocitopenia fetal tiene un riesgo de hemorragia intracraneana (HIC) de 1 a 3%, siendo ésta la complicación más temida (1,2).

Clínica y diagnóstico

Una forma común de identificar un PTI durante el embarazo es debido a la toma de rutina de un hemograma que muestre un recuento plaquetario bajo 150.000 por mm^3 en una paciente totalmente asintomática. Los síntomas y signos aparecerán según el nivel plasmático de plaquetas, como se presenta en la Tabla II, y las condiciones asociadas que posea la paciente. Ocasionalmente, las pacientes refieren sangrado mucocutáneo de larga data que se ha exacerbado durante el embarazo. También existe un grupo de pacientes que presentan un PTI de larga data en periodo de remisión o en tratamiento y cursan un embarazo. Lo que no debería ocurrir es el diagnóstico al momento del parto o en una cirugía en que se produciría un sangrado patológico (1,3).

Laboratorio

En el hemograma encontramos un recuento de plaquetas bajo 150.000 mm^3 (el recuento de pla-

quetas materno no se correlaciona con el recuento fetal), eritrocitos y leucocitos normales. El mielograma muestra megacariocitos normales o aumentados. Hay presencia de anticuerpos antiplaquetarios circulantes en el 30% de los casos de PTI. La inmunoglobulina G asociada a las plaquetas (PAIgG), se encuentra elevada hasta en 85% de los casos de PTI, sin embargo, hasta en 20% de las trombocitopenias no inmunes se puede encontrar aumentada. En la mayoría de los casos se diagnostica debido a la plaquetopenia, descartando otras causas anteriormente mencionadas (2).

Tratamiento y manejo

Como hemos visto afecta tanto a la madre como al feto por lo que el tratamiento tiene que ser enfocado hacia ambos.

El manejo de la madre se puede basar en diferentes niveles, partiendo por la terapia esteroidea, cuya droga de elección es la prednisona en dosis habituales de 0,5 a 1 mg/kg/día fraccionadas, esto produce una disminución de la fagocitosis por los macrófagos y una disminución de la síntesis de anticuerpos. Se mantiene esta dosis hasta alcanzar un nivel de plaquetas sobre 80.000/ mm^3 y se disminuye de forma gradual en una semana. Al cabo de dos semanas que no suban los niveles plaquetarios se puede aumentar la dosis a 1,5 a 2 mg/kg/día y ver los resultados; se produce respuesta entre un 70 a 90% de los pacientes con esta terapia de primera línea, pero también existe un porcentaje importante que recidiva cuando se disminuyen las dosis de esteroides (2,4,5).

De segunda línea se puede utilizar inmunoglobulina G previo a una cirugía o parto. La dosis recomendada es de 0,4 g/kg/día por 3-5 días, en infusión continua durante 4 a 6 horas, esto produce un bloqueo de los receptores de inmunoglobulina G en los macrófagos esplénicos produciendo un aumento plaquetario de forma rápida. Solo

Tabla II

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL PTI SEGÚN RECuento PLAQUETARIO

<i>Recuento de plaquetas</i>	<i>Síntomas y signos</i>
50.000 a 150.000/ mm^3	Asintomático
10.000 a 50.000/ mm^3	Hematomas espontáneos Menorragia en adolescentes
Menor a 10.000/ mm^3	Hemorragias en mucosas: epistaxis, gastrointestinales, genitourinarias. Hemorragia con compromiso vital: sistema nervioso central, etc.

en casos extremos durante el embarazo se puede plantear una explenectomía, y de realizarse se prefiere durante el segundo trimestre de la gestación. Excepcionalmente se puede plantear una transfusión de plaquetas en hemorragias graves (3,5).

En el caso del feto la situación es más compleja. Se sugiere conocer de forma directa los niveles de plaquetas a través de una cordocentesis (2,3). Sin esta es imposible predecir el nivel de plaquetas fetales. Por consiguiente se recomienda realizar cordocentesis a las 38 semanas de gestación, si el recuento plaquetario es mayor a 50.000 por mm^3 no existiría contraindicación para el parto vaginal y se puede esperar el inicio espontáneo del parto. Si el parto se inicia antes de realizar una cordocentesis se puede realizar un recuento plaquetario de una muestra de sangre capilar de cuero cabelludo fetal cuando la madre tiene 3 o más cm de dilatación cervical (1,2).

Importancia del PTI en el embarazo

Los riesgos maternos están dados por la posibilidad de hemorragia y tienen relación directa con el grado de plaquetopenia como hemos mencionado anteriormente, puede afectar distintos parénquimas y en cualquier momento del embarazo: a nivel gastrointestinal, de la vía urinaria, intracraneana, intraparto o intraoperatoria y/o postparto, complicaciones anestésicas (hematoma epidural; hemorragia subaracnoidea). La anestesia no está contraindicada salvo cuando se encuentran niveles de plaquetas menores a 50.000/ mm^3 (1,2).

¿Que vía de parto utilizar?

Como hemos dicho anteriormente lo más controvertido y donde menos consenso se ha logrado es sobre la vía de parto cuando tratamos una embarazada con PTI.

En la literatura no encontramos un trabajo prospectivo randomizado (implicancias éticas) con un buen grado de evidencia y fuerza que afirme una vía por sobre otra. Lo que si se encuentra son trabajos de reportes de casos y guías de expertos que recomiendan un manejo por sobre otro, claro está con un nivel de evidencia tipo III-C (3).

Es así como el British Committee for Standards in Haematology en el 2003 presenta una guía para la investigación y manejo del PTI, sugiriendo que las complicaciones neonatales son escasas, siendo la de más importancia HIC como antes se mencionó (3). No se encontró evidencia suficiente

como para demostrar la seguridad de la cesárea en disminuir las complicaciones tanto fetales como maternas. Además agregan que la cordocentesis para medir nivel plaquetario fetal alcanzaría una morbimortalidad de 1-2%. Por lo tanto, existiría un mayor riesgo en realizar una cordocentesis que las complicaciones más graves fetales producto de la trombocitopenia. Así también postulan que la vía de parto debe ser determinada según las condiciones obstétricas.

George et al realizaron una reunión de expertos en 1997 para lograr un consenso sobre el manejo del PTI incluyendo las pacientes embarazadas (4). Sobre esto último recomiendan parto vaginal con niveles plaquetarios maternos entre 10.000-50.000 por mm^3 y fetales sobre 20.000 por mm^3 . Se recomienda optar por cesárea con niveles entre 30.000-50.000 por mm^3 y plaquetas fetales menores a 20.000 por mm^3 . Es así que sugieren que la vía de parto no debe ser elegida debido a los niveles plaquetarios maternos, dado que no logran acuerdo sobre en que punto colocar el nivel de corte. Sobre las plaquetas fetales concluyen que el nivel de corte debería realizarse a 20.000 por mm^3 , pero sin un ensayo clínico que lo respalde. La toma de estas es controvertido, al igual que el trabajo anterior, refieren que la cordocentesis debe realizarse solo por expertos en centros de referencia, y que las complicaciones (distrés, hemorragia, muerte fetal) son mayores que aquellas producidas por la plaquetopenia. Sobre la muestra de cuero cabelludo, los autores refieren que entre un 25 a 50% la muestra es insuficiente. La complicación más frecuente es el cefalohematoma y sangrado importante durante el procedimiento. Concluyeron que no existen complicaciones de una vía de parto por sobre la otra, que la vía de parto debe ser de acuerdo a condiciones obstétricas y no al nivel de plaquetas maternas y que la toma de plaquetas fetales no está indicado realizarla puesto que tendría mayores complicaciones, pero si se obtienen debe realizarse cesárea en caso de tener un nivel plasmático menor a 20.000/ mm^3 .

Webert y cols, presentan un trabajo retrospectivo de once años de análisis de pacientes embarazadas con PTI (5). Obtuvieron un total de 119 casos con plaquetas maternas sobre 50.000/ mm^3 . En 82,4% de los casos la vía de parto fue vaginal, y 17,6% por cesárea. No existía diferencia estadística entre los niveles de plaquetas maternos ($p < 0,16$). En 17 pacientes se encontraron niveles plaquetarios menores a 50.000/ mm^3 . Se optó por parto vaginal en 76% de ellas y 24% cesárea con niveles de plaquetas entre 3.000 y 39.000/ mm^3 .

Del total de pacientes se pesquizaron 6 complicaciones maternas, 4 con pérdida de sangre estimada en un litro al momento del parto sin afectar a la paciente, 2 pacientes presentaron sangrado post parto. Se apreció que ninguna de las complicaciones tenía relación con la trombocitopenia. De las complicaciones del recién nacido, uno presentó una hemorragia subependimaria derecha que tampoco la atribuyeron a la trombocitopenia. Concluyeron que la vía de parto debe ser vaginal salvo que la cesárea esté indicada por razones obstétricas.

A nivel nacional, Perucca y cols, realizaron un trabajo retrospectivo entre 1992 y 2002. Se estudiaron 14 casos, dividiéndolos en dos grupos, activos (sobre 100.000/mm³) e inactivo (bajo 100.000/mm³) (6). En el primer grupo se obtuvieron 8 casos, de los cuales tres fueron por parto vaginal y cinco por cesárea. De los inactivos tres fueron por parto vaginal y tres por cesárea. Se pudo apreciar que las indicaciones de intervención por cesárea fueron por causas obstétricas o por contar con hemocomponentes al momento de interrumpir. Se encontraron complicaciones maternas en dos pacientes, un hematoma vaginal y la otra con un hematoma abdominal que necesitaron drenaje quirúrgico. En cuanto al recién nacido la única complicación que se encontró fue un óbito y un mortineonato en un embarazo gemelar, refieren no tener relación con la trombocitopenia. Concluyen que las complicaciones no tienen relación con la vía de parto, y recomiendan que la indicación de cesárea sea por causas obstétricas.

Sobre la cordocentesis, Song y cols, realizaron junto a expertos mediciones de plaquetas fetales, confirmando que no tienen relación con el nivel plaquetario materno. Tomaron 31 pacientes, 24 de ella tuvieron parto vaginal, siete con cesárea debido a causas obstétricas (7). Del total, 24 pacientes presentaban plaquetas menores a 50.000 por mm³. Se realizó cordocentesis a 16 fetos, ninguno de ellos presentó plaquetas menores a 50.000/mm³, no describieron complicaciones. Sugieren que se debería optar por cesárea si se obtienen niveles plaquetarios fetales menores a 50.000/mm³, pero que la toma de esto no se debería realizar en centros con poca experiencia, y que la incidencia de morbimortalidad del procedimiento supera las complicaciones fetales, tanto en frecuencia como en gravedad. Por lo tanto la vía de parto debe ser según condiciones obstétricas, dado que las complicaciones del PTI debido al parto vaginal son muy bajas.

Otros estudios concluyen que la vía del parto

no tiene relación con las complicaciones, que la HIC alcanzaría cifras entre 1 y 2% (8,9). La cesárea sin causa obstétrica y la cordocentesis no estarían recomendados (10,11,12). No existirían mayores riesgos para parto vaginal en mujeres con trombocitopenia (13,14,15). La vía de parto no estaría determinada por condiciones asociadas al PTI, sino sólo a condiciones obstétricas (16,17). El Johns Hopkins Manual of Gynecology and Obstetrics, 2nd edition (mayo de 2002), muestran series de 1% de HIC en recién nacidos de madres con PTI, este último no aumentaría el riesgo de HIC, refieren que no es necesario el recuento de plaquetas para la vía de parto. La HIC sería un evento neonatal y no intraparto.

CONCLUSIONES

En esta revisión no se encontraron estudios con buen nivel de evidencia que avalara un manejo estandarizado para definir una vía de parto en pacientes portadoras de PTI. El nivel de evidencia y fuerza que se logró encontrar en los distintos trabajos y textos analizados fue III-C (Tabla I). Podemos concluir que la vía del parto se definiría según condiciones obstétricas y no por el nivel de plaquetas fetales, ya que el hecho de realizar alguno de los procedimientos para determinar los niveles plaquetarios fetales estaría relacionado a un mayor riesgo de morbimortalidad que el de la patología misma. Se necesitan trabajos prospectivos randomizados de seguimiento a largo plazo del curso clínico del PTI durante el embarazo para definir una conducta adecuada y que pueda ser recomendada con niveles de evidencia apropiados, sin dejar de lado el tema ético que involucra este hecho.

BIBLIOGRAFÍA

1. Púrpura trombocitopénico autoinmune. Hallado en <http://escuela.med.puc.cl/paginas/Departamentos/Obstetricia/AltoRiesgo/PTI.html>. Acceso el 10 de noviembre de 2005.
2. Madero L, Molina J, Sevilla J. Púrpura Trombocitopénico Idiopático, Controversias. BSCP Can Ped 2001;25(2):291-302.
3. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. Br J Haematol 2003; 120(4):574-96.
4. George J, Woolf S, Rakob G, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, *et al.* Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A practice guideline developed by explicit

- methods for The American Society of Hematology. *Blood* 1996;88:3-40.
5. Weibert K, Mittal R, Sigouin C, Sigouin C, Hedde N, Kelton J. A retrospective 11 year analysis of obstetric patients with ITP. *Blood* 2003;102(13):4306-11.
 6. Perucca E, Muñoz P, Liendo F, Ricci P, Pérez C., Domínguez C, *et al.* Experiencia y manejo del púrpura trombocitopénico idiopático durante el embarazo. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2003; 68(4):293-99.
 7. Song T, Lee J, Kim Y, Choi Y. Low neonatal risk of thrombocytopenia in pregnancy associated with ITP. *Fetal Diagn Ther* 1999;114(4):216-9.
 8. Payne SD, Resnik R, Moore TR. Maternal characteristics and risk of severe neonatal thrombocytopenia and intracranial hemorrhage in pregnancies complicated by autoimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:149-55.
 9. Rolbin SH, Abbott D, Musclow E, Papsin F, Lie LM, Freedman J. Epidural anesthesia in pregnant patients with low platelet counts. *Obstet Gynecol* 1988; 71:918-20.
 10. Weiner CP. Cordocentesis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1988;15:864-5.
 11. Bofill JA, Young RA. Successful pregnancy in a woman with severe factor X deficiency. *Obstet Gynecol* 1996;88(4 Pt 2):723.
 12. Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1993;329:1463-66.
 13. Bussel J, Kaplan C, McFarland J. Working Party on Neonatal Immune Thrombocytopenia of the Neonatal Hemostasis Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. Recommendations for the evaluation and treatment of neonatal autoimmune and alloimmune thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1991;65: 631-4.
 14. Silverman M. Idiopathic Thrombocytopenic purpura, 2005. Hallado en www.emedicine.com/emerg/topic282.htm. Acceso el 10 de noviembre 2005.
 15. Baptista H, Sotelo J, Moreno M, Rosenfeld M. Trombocitopenia gestacional y parto pretérmino. Análisis de la evidencia. *Med Sur* 2001;8(4):112-6.
 16. Payne SD, Resnik R, Moore TR. Maternal characteristics and risk of severe neonatal thrombocytopenia and intracranial hemorrhage in pregnancies complicated by autoimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:149-55.
 17. Olenich M, Schattner E. Postpartum Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) Complicating Pregnancy-associated Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP). *Ann Intern Med* 1994;120:845-7.
-

Casos Clínicos

LIQUEN SIMPLE CRÓNICO VULVAR UNILATERAL

Rodrigo Lema C.¹, Paolo Ricci A.¹, Vicente Solà D.¹, Luis Contreras M.²

¹Unidad de Ginecología, Departamento de Ginecología y Obstetricia, ²Departamento de Anatomía Patológica, Clínica Las Condes.

RESUMEN

Presentamos un caso de liquen simple crónico vulvar izquierdo, en una paciente con diagnóstico psiquiátrico de trastorno bipolar, tratado repetidamente como micosis. Se realizó biopsia que confirmó el diagnóstico y se trató exitosamente con antihistamínicos orales y corticoides tópicos.

PALABRAS CLAVES: *Liquen simple crónico, liquen de Vidal, neurodermitis*

SUMMARY

A case of chronic simple lichen (Vidal's Lichen) compromising the left vulvar area is presented. A lack of response to several topical previous treatments motivated vulvar biopsy that confirmed the diagnosis. The relationship with anxiety and/or depression is stressed. The treatment with antihistaminics and potent topical steroids yielded good results.

KEY WORDS: *Simple chronic lichen, Vidal's lichen, neurodermitis*

INTRODUCCIÓN

Se conoce como liquen simple crónico (LSC) o liquen de Vidal, a la alteración crónica pruginosa localizada, que se caracteriza por una placa circunscrita bien demarcada con engrosamiento y liquenificación. La piel se engruesa, hiperpigmenta y liquenifica. Las áreas habituales son la nuca, caras de extensión de los antebrazos y de las piernas, escroto y vulva. También es conocida como neurodermatitis y se relaciona con el roce y los rasguños (1).

CASO CLÍNICO

Paciente de 25 años, nulípara, sin anticoncepción, portadora de un trastorno bipolar en tratamiento y control. Refiere prurito vulvar izquierdo de inicio lento y progresivo asociado a descamación y acartonamiento de la piel de esta zona, de

intensidad creciente, hasta aparecer ulceraciones lineales, secundarias a gratage nocturno inconsciente. Relata múltiples consultas y tratamientos tópicos sin resultado. Al examen se observa engrosamiento, inflamación, hiperpigmentación y áreas escamosas, con erosiones lineales que comprometen la zona izquierda. A derecha no se observan lesiones (Figura 1).

Debido a la cronicidad de su patología y con una nula respuesta a tratamientos tópicos previos, entre los que se contaban antimicóticos puros o asociados a corticoterapia, se decide realizar una biopsia bajo anestesia local. Este procedimiento se realiza tomando una muestra de 5 por 5 mm en el centro de la lesión, incluyendo epidermis, dermis y subdermis.

El resultado histopatológico fue informado como: muestra de piel revestida por epidermis con discreta papilomatosis irregular y presencia de aisladas bandas de fibrosis alrededor de los clavos



Figura 1. Lesión vulvar izquierda con engrosamiento y pigmentación de la piel, asociada a área descamativa. Lado derecho sano.

interpapilares. Presencia de escaso infiltrado linfocitario perivascular superficial y congestión (Figuras 2 y 3). Se concluye: hallazgos histopatológicos compatibles con liquen simple crónico. Se informa a la paciente sobre su patología y se inició tratamiento con anti-histamínicos (clorfenamina) vía oral y corticoterapia local (mometasona).

DISCUSIÓN

El LSC corresponde a las denominadas neurodermitis, con lesiones idénticas a neurodermitis de otras zonas cutáneas pero con características más difíciles de reconocer. Dentro de las lesiones vul-

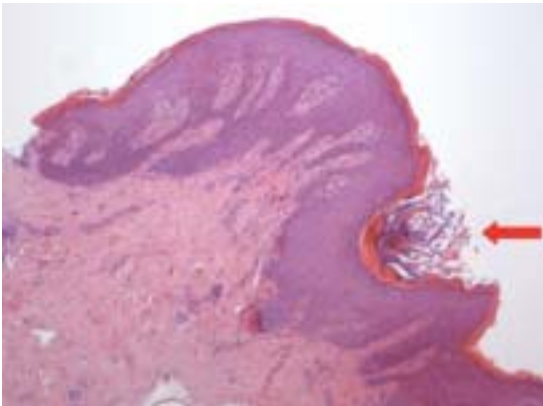


Figura 2. Tinción hematoxilina-eosina que muestra fragmento de piel vulvar revestida por epidermis con discreta papilomatosis irregular y presencia de aisladas bandas de fibrosis alrededor de los clavos interpapilares. Señalado en la placa, se muestra un nido de hiperqueratosis (área de descamación).

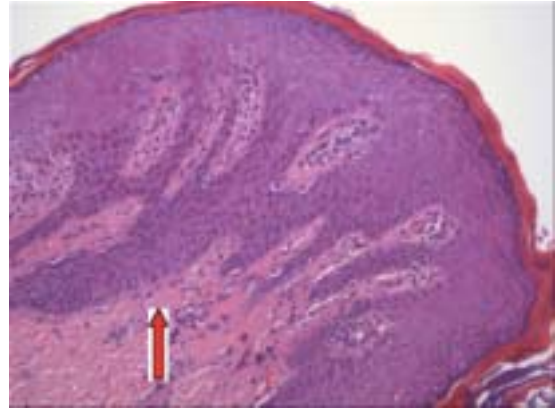


Figura 3. Visión de piel vulvar afectada por Liquen Simple Crónico, en que es posible observar la discreta papilomatosis irregular y presencia de aisladas bandas de fibrosis alrededor de los clavos interpapilares (flecha). Además escaso infiltrado linfocitario perivascular superficial y congestión.

vares son las menos frecuentes, con una incidencia de no más del 10% del total de lesiones. Se asocian a trastornos de ansiedad y/o depresivos, en general leves o moderados, muchos de ellos de carácter reactivo, por lo cual también se les cataloga como cuadro psicodermatológico para diferenciarlo del prurito vulvar crónico sin lesiones objetivables (2). Los síntomas vulvares se hacen crónicos y los más frecuentes son prurito, dolor local e irritación. En estas pacientes existiría una disminución del "umbral pruriginoso" ante el estrés psíquico lo que asociado al hecho que el picor, cosquilleo y dolor sean conducidos por las mismas fibras aferentes, explica su aparición. Desde el punto de vista psicodinámico, la frustración debida a una desmesurada necesidad de afecto provoca agresividad, la cual es reprimida y el frotado o rasquido de la piel proporciona una satisfacción sustitutiva de la necesidad frustra, incluso con cierto carácter erótico. Del prurito deriva una necesidad irresistible de rascarse, a veces violentamente, que representaría volver hacia sí misma la agresividad. Se genera así un círculo vicioso prurito-rascado-excoriaciones y, como resultado, la piel se liquenifica formando una placa y se pigmenta, presentando además descamación en su superficie.

Nuestra paciente reúne las condiciones psicológicas causales, predisponentes o contributorias, al presentar un trastorno bipolar. Llama la atención que sus lesiones sean unilaterales (a izquierda) cuando lo clásico es la bilateralidad.

Frente a este tipo de lesiones no debe vacilarse en recurrir a la biopsia vulvar, la cual debe obtenerse en la porción más representativa de la lesión y de profundidad suficiente para incluir epidermis y dermis en su espesor completo. Si bien esta lesión no se asocia a malignización, la biopsia es fundamental para lograr un diagnóstico correcto.

Los pilares del tratamiento son el uso de antihistamínicos por vía oral y corticoides ultrapotentes tópicos (3,4). El uso de antihistamínicos tiene por objetivo disminuir el prurito, especialmente nocturno, donde el rascado es inconsciente. En estas áreas donde no es posible cubrir las lesiones, se puede agregar en forma tópica, al acostarse, una crema de pasta Lassar con 3% de alquitrán de hulla sobre la zona comprometida. La respuesta al tratamiento es altamente satisfactoria y una vez revertidas la sintomatología y las lesiones, conviene mantener medidas de protección de la zona vulvar, como el uso de cremas emolientes y aguas termales en rocío. Además, el uso permanente de sustitutos del jabón.

CONCLUSIÓN

El LSC o líquen de Vidal es una neurodermitis que puede comprometer distintos segmentos cutá-

neos, siendo la vulva uno de los más comunes. Se trata de una patología de carácter crónico y como resultado del círculo vicioso prurito-rasquido-excoriación, culminando en la producción de una lesión liquenificada, hiperpigmentada y descamativa, a su vez causante de intenso prurito. Se asocia a trastornos de la esfera emocional caracterizados por ansiedad o depresión, antecedente muy importante de obtener en el interrogatorio. El tratamiento es simple y de buena respuesta, con la asociación de antihistamínicos orales y corticoides tópicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cooper SM, Wojnarowska F. Influence of treatment of erosive lichen planus of the vulva on its prognosis. *Arch Dermatol* 2006;142(3):289-94.
2. Sullivan AK, Straughair GJ, Marwood RP, Staughton RC, Barton SE. A multidisciplinary vulva clinic: the role of genito-urinary medicine. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999;13(1):36-40.
3. Fischer G, Spurrett B, Fischer A. The chronically symptomatic vulva: aetiology and management. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103(3):289-90.
4. Fischer GO. The commonest causes of symptomatic vulvar disease: a dermatologist's perspective. *Australas J Dermatol* 1996;37(1):12-8.

Casos Clínicos

TUMOR BORDERLINE MUCINOSO OVÁRICO GIGANTE CON MICROINVASIÓN

René Rivera Z.¹, Raúl Barrero P.¹, Gladys García M.², David Barrero V.^a, Angélica Larraín H.^b

¹Servicio de Obstetricia y Ginecología, ²Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Félix Bulnes C.

^aAlumno, Escuela de Medicina, Universidad de Chile.

^bMatrona, Escuela de Obstetricia, Universidad de Santiago de Chile.

RESUMEN

Se presenta caso clínico de tumor borderline mucinoso gigante de ovario derecho operado. Se describe una breve revisión de la literatura, incluyendo los conceptos de microinvasión, arquitectura micropapilar, implantes, así como algunas características de su patogenia y tratamiento.

PALABRAS CLAVES: *Tumor borderline mucinoso, ovario, microinvasión, micropapilar, implantes, patogenia*

SUMMARY

A clinical case of giant borderline mucinous tumor of right ovary operated is presented. A short review of literature, including concepts of microinvasion, micropapillary architecture, implants, as well as some characteristics of its pathogenesis and treatment are described.

KEY WORDS: *Borderline mucinous tumor, ovary, microinvasion, micropapillary, implants, pathogenesis*

INTRODUCCIÓN

Los tumores de ovario borderline, también llamados tumores de bajo potencial maligno (1), inicialmente descritos por Taylor en 1929 como tumores "semimalignos" o como variantes hiperplásticas del cistoadenoma (2), han sido objeto de estudio para precisar su etiopatogenia, así como los factores que representan mal pronóstico en términos de recurrencia y mortalidad. La clasificación histológica en este tipo de tumores ha presentado modificaciones, fundamentalmente respecto de la atipia celular, variante micropapilar serosa y en relación al concepto de microinvasión (3). Se presenta un caso clínico de un tumor

borderline mucinoso ovárico gigante, con focos de microinvasión operado, incluyendo una revisión de la literatura.

CASO CLÍNICO

Paciente de 41 años, consulta el 27/11/05 por dolor y aumento de volumen abdominal de dos meses de evolución. Entre sus antecedentes mórbidos destaca hipertensión arterial crónica y obesidad mórbida (IMC: 51,7). Al examen ginecológico se aprecia cuello uterino de aspecto sano, no se logra delimitar útero ni ovarios. Se palpa gran tumor que ocupa la cavidad abdominopélvica, que rechaza diafragma y bases pulmonares. Eco-

grafía y TAC abdominal confirman la presencia de tumoración sólido-quística compleja, de probable origen ovárico de 35 x 26 cm, sin ascitis ni adenopatías. CA-125: 67,6 U/ml.

El 05/12/05 se practica laparotomía exploradora, realizándose tumorectomía de gran lesión ovárica derecha (Figuras 1, 2 y 3). Biopsia intraoperatoria informa tumor borderline mucinoso sólido-quístico de 13,8 kg con sospecha de invasión. Se toma muestra para estudio citológico, efectuándose histerectomía total más anexectomía izquierda, omentectomía infracólica y apendicectomía. Exploración de superficie subdiafragmática, hígado, correderas parietocólicas y trayecto aortocava sin evidencias de tumor. Biopsia diferida concluye: tumor borderline mucinoso mülleriano ovárico, con focos de microinvasión menores de 3 mm, sin compromiso de cápsula ni infiltración vascular (Figuras 4 y 5). Omento, apéndice y citológico sin evidencia de neoplasia. La paciente evoluciona satisfactoriamente y es dada de alta el 10/12/05.

DISCUSIÓN

Los tumores de ovario borderline, representan el 15% de los tumores epiteliales de ovario (4), pudiendo corresponder a la estirpe serosa, mucinosa, endometriode, células claras o células transicionales (tumor de Brenner) (1). Las estirpes serosa y mucinosa corresponden a las más frecuentes con un 63 y 37%, respectivamente (5).

Histológicamente, presentan estructura quístico-papilar, estratificación celular y grados variables de atipia celular (6). La microinvasión, definida como la infiltración estromal de células neoplásicas aisladas o en grupos, con una extensión máxima en profundidad de 3 a 5 mm o una superficie de



Figura 1. Gran tumor que ocupa la cavidad abdominopélvica.



Figura 2. Exteriorización de tumor de 13,8 kg.



Figura 3. Sección de tumor ovárico derecho.

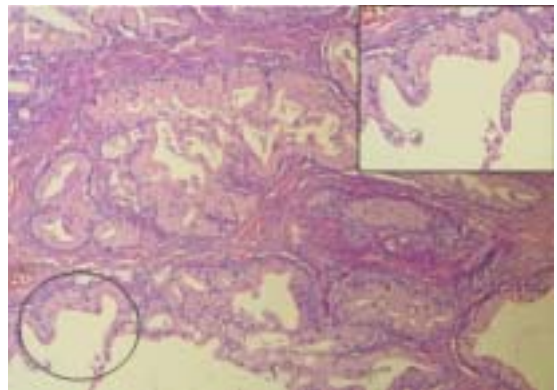


Figura 4. Tumor borderline mucinoso variedad mülleriana. Estructura multiquística y papilar con células cilíndricas, mucoproductoras, atipia leve, sin respuesta estromal.

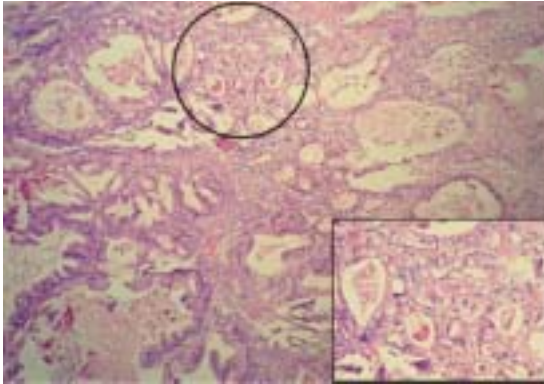


Figura 5. Focos microinvasivos de células atípicas, aisladas y en estructuras tubulares, vecinos al tumor borderline mucinoso.

hasta 10 mm² (7,8,9) ha sido encontrada en el 10 a 15% de los tumores borderline serosos y entre el 9 a 19% de los de estirpe mucinosa (6,10,11). Actualmente no se ha precisado si el número de focos microinvasivos, así como el grado de atipia celular presente en ellos cambian el pronóstico. Otro elemento en discusión es el número de secciones histológicas que se deberían realizar, dado que al existir duda de invasión el número de éstas aumenta más allá del número promedio actualmente indicado (1 sección por cm de diámetro máximo tumoral), según criterio del patólogo (8).

La variante micropapilar, presente en el 12% de los tumores borderline serosos (12), ha sido definida por la presencia de un centro o eje fibrovascular del cual emergen micropapilas delgadas de gran longitud ("aspecto de medusa") que deben ocupar un área mayor de 5 mm de dimensión máxima, con o sin microinvasión (13). La importancia de esta variante sería la asociación con un mayor compromiso ovárico bilateral, mayor presentación en estadios avanzados, así como de una mayor frecuencia de implantes invasivos. Ésta última característica ha sido vinculada al peor pronóstico presente en este tipo de tumores (12).

Respecto de los implantes peritoneales, actualmente se clasifican como no invasivos e invasivos (10,13). En el primer grupo se describen los epiteliales y los desmoplásticos. En el segundo, aparece infiltración tumoral del estroma subyacente, a una profundidad variable (14). El pronóstico, en términos de supervivencia a 5 años, se reduce significativamente en el grupo con implantes invasivos (66% versus 95,3% para implantes no invasivos) (10). Respecto de recurrencias, en el

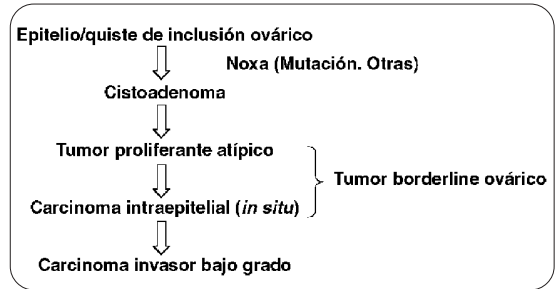


Figura 6. Esquema de progresión neoplásica. Tumor borderline ovárico correspondería a una etapa en el desarrollo del carcinoma invasor de bajo grado.

grupo con implantes invasivos se describen hasta en un 83%, comparado a un 33% en el grupo con implantes no invasivos (15). Los mecanismos descritos para el desarrollo de este tipo de lesión son (16):

1. La transformación maligna en un tumor borderline, que origina metástasis a sitios extra-ováricos.

2. Desprendimiento de células del tumor borderline y por vía intracavitaria peritoneal o por vía linfática se alcanzarían sitios a distancia.

3. Desarrollo de un implante extraovárico invasivo, independiente del tumor borderline ovárico primario, con la participación de clones celulares separados.

Se ha propuesto un nuevo concepto en la patogenia de este tipo de neoplasias, que contrasta con el desarrollo de los carcinomas de ovario de alto grado. En este modelo, aplicable para los tipos serosos, mucinosos, endometrioides, células claras y transicionales, los tumores borderline se desarrollarían a partir de alteraciones producidas en el epitelio ovárico, en quistes de inclusión o en focos endometriósicos (17). Estas alteraciones han sido estudiadas principalmente en tumores borderline serosos y mucinosos, los cuales concentran una alta frecuencia de mutaciones en ciertos genes como KRAS y BRAF (18). También se describe en ellos aumento en la expresión de la kinasa dependiente de ciclina CDKN1A (P21/WAF1), así como desbalance alélico progresivo en regiones cromosómicas discretas como 1q, 5q, 8p, 18q, 22q, Xp (19,20). El cistoadenoma sería la lesión morfológica inicial, progresando un grupo de éstos a tumor proliferante atípico, carcinoma intraepitelial *in situ* (micropapilar en los tumores serosos), pudiendo finalizar un subgrupo en un carcinoma invasor de bajo grado (G1) (Figura 6)

(21,22). El tumor borderline seroso y mucinoso puede ser dividido en 2 tipos (23): Tumor proliferante atípico y carcinoma intraepitelial (*in situ*). Como puede verse, el tumor borderline ovárico, representaría una etapa en la progresión a un carcinoma invasor de bajo grado. Del mismo modo, la atipia puede ser severa, representada en el carcinoma *in situ*.

La etapa más frecuente es la I con un 71 a 90% (24). Respecto de los exámenes de apoyo habitualmente utilizados, el CA-125 se encuentra elevado en el 30 a 83% de los casos (25). La ultrasonografía transvaginal informa características quísticas, sólidas o complejas (25,26), sin embargo, al igual que el CA-125, representan formas de estudios inespecíficos (27).

Respecto de los factores pronósticos, solo los implantes peritoneales y probablemente la arquitectura micropapilar, representan un pronóstico adverso, en términos de recurrencia y sobrevida (1). El compromiso ganglionar linfático pélvico y lumboaórtico, presente en el 7 a 18% de los casos, no cambia el pronóstico (1,28).

El tratamiento recomendado en pacientes jóvenes que desean mantener fertilidad es la cirugía conservadora (quistectomía, ooforectomía o salpingo-ooforectomía unilateral según extensión tumoral), con recurrencias del 18,5%, las cuales se tratan quirúrgicamente, sin afectar la sobrevida (28). En pacientes mayores, con paridad cumplida la histerectomía total más salpingo-ooforectomía bilateral logra recurrencias de 4,7%; la linfadenectomía pélvica o lumboaórtica no ha demostrado ser de utilidad en el manejo de tumores borderline ováricos (28). La sobrevida a 10 años alcanza un 99% para la etapa I, reduciéndose a un 77% en la etapa IV (1).

BIBLIOGRAFÍA

1. Ayhan A, Guven Guvendag ES, Guven S, Kucukali T. Recurrence and prognostic factors in borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2005;98:439-45.
2. Taylor HC. Malignant and semimalignant tumors of the ovary. *Surg Gynecol Obstet* 1929;48:204-30.
3. Rabban JT, Bell DA. Current issues in the pathology of ovarian cancer. *J Reprod Med* 2005;50:467-74.
4. DiSaia PJ, Creasman WT, Burger RA, Monk BJ, Match DG. La masa anexial y el cáncer ovárico precoz. DiSaia PJ, Creasman WT. *Oncología Ginecológica Clínica*. 6ª ed. Madrid: Harcourt, SA. 2002; 259-288.
5. Boger-Megiddo I, Weiss NS. Histologic subtypes and laterality of primary epithelial ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2005;97:80-3.
6. Hart WR. Mucinous tumors of the ovary: a review. *Int J Gynecol Pathol* 2005;24(1):4-25.
7. Shappell HW, Riopel MA, Smith Sehdev AE, Ronnett BM, Kurman RJ. Diagnostic criteria and behavior of ovarian seromucinous (endocervical-type mucinous and mixed cell-type) tumors. *Am J Surg Pathol* 2002;26(12):1529-41.
8. Nomura K, Aizawa S. Noninvasive, microinvasive, and invasive mucinous carcinomas of the ovary. *Cancer* 2000;89:1541-6.
9. Dubé V, Roy M, Plante M, Renaud MC, Tetu B. Mucinous ovarian tumors of Mullerian-type: an analysis of 17 cases including borderline tumors and intraepithelial, microinvasive, and invasive carcinomas. *Int J Gynecol Pathol* 2005;24(2):138-46.
10. Bell DA, Longacre TA, Prat J, Kohn EC, Soslow RA, Ellenson LH, et al. Serous borderline (low malignant potential atypical proliferative) ovarian tumors: Workshop Perspectives. *Hum Pathol* 2004;35:934-48.
11. Fauvet R, Boccara J, Dufournet C, David-Montefiore E, Poncelet C, Darai E. Restaging surgery for women with borderline ovarian tumors. *Cancer* 2004;100:1145-51.
12. Eichhorn JH, Bell DA, Young RH, Scully RE. Ovarian serous borderline tumors with micropapillary and cribriform patterns: a study of 40 cases and comparison with 44 cases without these patterns. *Am J Surg Pathol* 1999;23(4):397-409.
13. Seidman JD, Soslow RA, Vang R, Berman JJ, Stoler MH, Sherman ME, et al. Borderline ovarian tumors: diverse contemporary viewpoint on terminology and diagnostic criteria with illustrative images. *Hum Pathol* 2004;35:918-33.
14. Gershenson DM, Silva EG, Levy L, Burke TW, Wolf JK, Tornos C. Ovarian serous borderline tumors with invasive peritoneal implants. *Cancer* 1998;82:1096-103.
15. Boran N, Cil AP, Tulunay G, Ozturkoglu E, Koc S, Bulbul D, et al. Fertility and recurrence results of conservative surgery for borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2005;97:845-51.
16. Sherman ME, Birrer MJ, Cho KR, Ellenson LH, Gorstein F, Seidman JD. Current challenges and opportunities for research on borderline ovarian tumors. *Hum Pathol* 2004;35:961-70.
17. Körner M, Burckhardt E, Mazzucchelli L. Different proportions of aneusomic cells in ovarian inclusion cysts associated with serous borderline tumours and serous high-grade carcinomas support different pathogenetic pathways. *J Pathol* 2005;207:20-6.
18. Singer G, Oldt III R, Cohen Y, Wang BG, Sidransky D, Kurman RJ, et al. Mutations in BRAF and KRAS characterize the development of low-grade ovarian serous carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:484-86.
19. Crispens MA. Borderline ovarian tumours: a review of the recent literature. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15:39-43.

20. Meinhold-Heerlein I, Bauerschlag D, Hilpert F, Dimitrov P, Sapinoso LM, Orłowska-Volk M, et al. Molecular and prognostic distinction between serous ovarian carcinomas of varying grade and malignant potential. *Oncogene* 2005;24:1053-65.
 21. Shih IeM, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis. A proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol* 2004;164(5):1511-8.
 22. Bell DA. Origins and molecular pathology of ovarian cancer. *Modern Pathol* 2005;18:S19-S32.
 23. Singer G, Stöhr R, Cope L, Dehari R, Hartmann A, Cao D-F, et al. Patterns of p53 mutations separate ovarian serous borderline tumors and low- and high-grade carcinomas and provide support for a new model of ovarian carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 2005;29(2):218-24.
 24. Sherman ME, Mink PJ, Curtis R, Cote TR, Brooks S, Hartge P, et al. Survival among women with borderline ovarian tumors and ovarian carcinoma a population-based analysis. *Cancer* 2004;100(5):1045-52.
 25. Behtash N, Modares M, Abolhasani M, Ghaemmaghami F, Mousavi M, Yarandi F, et al. Borderline ovarian tumours: clinical analysis of 38 cases. *J Obstet Gynaecol* 2004;24(2):157-60.
 26. Horiuchi A, Itoh K, Shimizu M, Nakai I, Yamazaki T, Kimura K, et al. Toward understanding the natural history of ovarian carcinoma development: a clinico-pathological approach. *Gynecol Oncol* 2003;88:309-17.
 27. Exacoustos C, Romanini ME, Rinaldo D, Amoroso C, Szabolcs B, Zupi E, et al. Preoperative sonographic features of borderline ovarian tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:50-9.
 28. Tinelli R, Tinelli A, Tinelli F, Cicinelli E, Malvasi A. Conservative surgery for borderlie ovarian tumors: A review. *Gynecol Oncol* 2006;100:185-91.
-

Documentos

LESIONES PREINVASORAS DE CUELLO UTERINO: UNA VISIÓN ACTUAL

Omar Nazzari N.¹, Eugenio Suárez P.¹, Raúl Larraguibel P.¹, Luciano Rojas F.¹, Alessandro Bronda M.¹

¹Servicio y Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico San Borja Arriarán, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

RESUMEN

En Chile se producen anualmente alrededor de 1200 nuevos casos de cáncer cérvico-uterino y 677 muertes por año (tasa de mortalidad: 8,4/100.000 mujeres). La relación entre el virus papiloma humano de alto riesgo y este cáncer, es la más fuerte e importante de la epidemiología mundial. Se analiza en detalle el rol del virus papiloma en la carcinogénesis cervical y el rol de la tipificación viral en el estudio y manejo de la citología alterada, tanto en la literatura internacional como su aplicación en el modelo chileno.

PALABRAS CLAVES: *Cáncer cérvico-uterino, virus papiloma humano, neoplasia cervical intraepitelial, tipificación viral*

SUMMARY

Each year in Chile around 1200 new cases of invasive cervical cancer are reported with 677 death by this cause (death rate: 8.4/100,000 women). The epidemiological causative relation between cervical cancer and human papilloma virus is probably the strongest in the international literature. We analyzed carefully its roll in cervical carcinogenesis and the utility of viral typing in the study and management of an abnormal cytology in the Chilean model of assistance.

KEY WORDS: *Cervical cancer, human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, viral typing*

INTRODUCCIÓN

El cáncer cérvico-uterino es el segundo cáncer más frecuente en la mujer en el mundo, representando cerca del 10% de todos los cánceres en la mujer. En el 2002, se han estimado alrededor de 493.000 nuevos casos de cánceres invasores de cuello uterino, siendo cerca del 83% de los casos diagnosticados en los países en vías de desarrollo (1). Las regiones con mayor riesgo de cáncer

cérvico-uterino incluyen el sur y este de África, el Caribe, Centroamérica y algunos países de Latinoamérica, donde la incidencia anual excede los 30 por 100.000 mujeres (2). Cada año se estima que 273.000 mujeres fallecen de cáncer cérvico-uterino, sobre tres cuartas partes de ellos en países en vías de desarrollo. Las tasas de incidencia y mortalidad generalmente se relacionan la una con la otra. Menos del 50% de las mujeres diagnosticadas con cáncer invasor en los

* Trabajo leído en la sesión ordinaria de la Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología del martes 18 de marzo de 2006

países en vías de desarrollo, sobreviven más de 5 años y muchas de las víctimas son habitualmente mujeres jóvenes en edad fértil. En contraste en los países desarrollados donde la sobrevivida alcanza cifras del 66% a 5 años.

En Chile, alrededor de 1.200 nuevos casos de cáncer cérvico-uterino fueron diagnosticados en el año 2003, y se produjeron 677 muertes (8,4/100.000) (3-5). Constituyendo en nuestro país la quinta causa de muerte por cáncer en la mujer demostrando un descenso progresivo en los últimos 17 años. En Europa, la incidencia estimada promedio es de 15,7/100.000 mujeres, y fallecen aproximadamente 80 mujeres cada día (6). En Chile fallecen aproximadamente dos mujeres al día por esta enfermedad (3).

ROL DEL VIRUS PAPILOMA HUMANO (VPH)

Infección por VPH oncogénico: un prerrequisito para el cáncer cérvico-uterino. Hoy en día es claro que los subtipos de alto riesgo del virus papiloma son los responsables de las lesiones precancerosas y del cáncer cérvico-uterino (7). La infección persistente por VPH es considerada casi un estado intermedio en la vía hacia el carcinoma cérvico-uterino invasor (8-10). Esto constituye una situación única en oncología: ningún otro cáncer tiene una relación de causalidad tan bien establecida con un virus. Es más en comparación con otros factores de riesgo bien conocidos para cáncer en el hombre, tales como el tabaco (cáncer de pulmón) y el virus de la Hepatitis B (cáncer de hígado), el riesgo asociado al virus papiloma es mucho más alto. El riesgo relativo es alrededor de 10 para fumar y cáncer de pulmón, 50 para el cáncer de hígado y virus hepatitis, y entre 300-400 para cáncer de cuello y VPH (7,9,10).

Historia natural de la infección por VPH. A partir de fines los años 60 y comienzos de los 70 los estudios epidemiológicos han proveído abundante información que sugería que el cáncer cérvico-uterino se transmitía a través de la actividad coital, poniendo énfasis en un posible agente infeccioso como relevante en la etiología de la enfermedad. Inicialmente la evidencia apuntó al Virus Herpes Simple, se han involucrado también a la *Neisseria*, *Chlamydia*, Citomegalovirus, Tricomonas y otros agentes infecciosos; sin embargo desde el inicio de los 80 la atención gradualmente se fue enfocando en un nuevo candidato, el virus papiloma humano, basado en la rápida evidencia acumulada a través de estudios epidemiológicos, clínicos y de biología molecular (11,12). La asociación es

independiente de la población estudiada, del método de detección viral utilizado y satisface todos los criterios de causalidad comúnmente empleados (consistencia, temporalidad, coherencia y evidencia experimental) (8,13,14,15).

Sin embargo, la infección por VPH se sabe que es muy común en la población sexualmente activa; se ha estimado que hasta un 60% de las mujeres y hombres se han expuesto al menos una vez al virus durante su vida. La exposición a estos virus ocurre durante el contacto sexual, siendo la adolescencia el período de mayor exposición, habitualmente con sus primeras parejas. La prevalencia de la infección viral es de alrededor de un 30% antes de los 30 años de edad, cayendo gradualmente a cerca de un 10% entre los 30 y 50 años, y a menos de un 5% en las mayores de 50, aunque algunos estudios revelan un segundo pico de prevalencia en estas mujeres, así como también una mayor tasa de persistencia (16,17).

La lista actual de serotipos de VPH que guardan relación con cáncer cérvico-uterino incluye 15 de alto riesgo: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82; 3 de posible alto riesgo: 26, 53 y 66, y 12 de bajo riesgo: 6, 11, etc. Los subtipos 16 y 18 han sido identificados como los más prevalentes en el cáncer cérvico-uterino, alcanzando esta relación hasta un 66% (18). El DNA viral se identifica en el 99,7% de los casos de cánceres invasores. Los casos restantes se han interpretado como falsos negativos de las pruebas empleadas (7,8,12,18).

La mayoría de las mujeres expuestas al virus papiloma desarrollan una inmunidad natural limitada, y en general se hacen negativas en un plazo variable de hasta 24 meses. El tiempo necesario para que el 50% de los casos prevalentes se tornaran negativos a DNA viral fue en promedio de 4,8 meses en los virus de bajo riesgo y entre 8,1 y 16 meses en los de alto riesgo (9,10,19,20,22,23). Por otra parte, el virus puede persistir por meses e incluso años en un 10 a 20% de las mujeres que son aquellas que potencialmente irán a desarrollar una lesión intraepitelial o un cáncer invasor a menos que sean oportunamente diagnosticadas y tratadas. De esta manera la historia natural de la enfermedad refleja una falla del sistema inmunológico para controlar el virus localmente, situación que es mucho más frecuente con los subtipos 16 y 18 (10,12,20,21,22,23).

Un modelo simplificado de la carcinogénesis cervical se presenta en la Figura 1.

La infección por VPH es generalmente transiente en la mujer menor a 30 años, pero tiende a

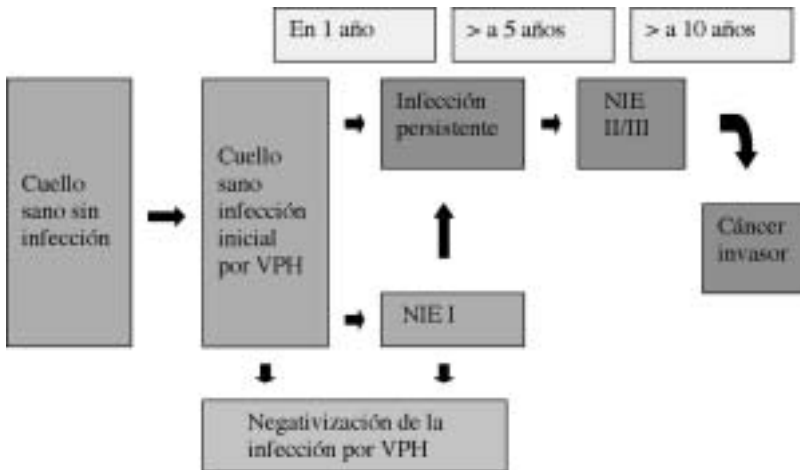


Figura 1. Carcinogénesis cervical.

ser persistente después de esa edad (23,24,25). Los subtipos 16 y 18 se incluyen entre los más persistentes. Así la presencia del virus puede o no estar asociada con lesiones clínicas, de hecho las infecciones subclínicas suelen ser 10 a 30 veces más frecuentes que las citológicamente evidentes (26). En contraste, la persistencia del DNA viral más allá de 12 a 18 meses es predictor de riesgo de futuras lesiones intraepiteliales, especialmente en caso de infecciones por virus 16 ó 18 (14, 27-30).

Un evento clave en la historia natural de la enfermedad, es la integración del DNA viral al genoma del huésped (31,32). Dicho proceso sería irreversible y desencadenaría la inmortalidad de la célula; la persistencia del virus y su posterior integración al genoma celular, son factores determinantes en la inestabilidad genómica. Tres aspectos son los que principalmente están involucrados en este proceso, el primero: la proteína E6 de los virus oncogénicos genera una degradación del gen supresor p53 y así interfiere con la función apoptótica (32,33); el segundo: la proteína E7 induce desestabilización del complejo proteico del retinoblastoma y así permite a la célula evadir el control del ciclo mediado por pRb (34) y finalmente ambos genes inducen un desorden sustancial de las funciones mitóticas, interfiriendo la síntesis y su funcionamiento, generando un degradación de los cromosomas durante la mitosis y generando aberraciones tanto estructurales como numéricas (35).

Tipificación viral. La ocurrencia de lesiones intraepiteliales de alto grado (NIE II/III) y de cáncer cérvico-uterino invasor no puede ser posible sin la existencia previa de una infección persisten-

te por subtipos de alto riesgo de virus papiloma humano (7,8,24) Esta simple, pero revolucionaria aseveración, llevó al desarrollo y evaluación de métodos sensibles y de aplicación clínica de detección del DNA viral (15,36-39).

La tipificación del DNA de virus de alto riesgo es un marcador muy sensible para mujeres en riesgo de neoplasia intraepitelial moderada y severa, así como de cáncer cérvico-uterino, sin embargo, el método tiene una menor especificidad que la citología convencional (37-40). Su utilización ha sido aprobado como método anexo al tamizaje citológico en mujeres mayores de 30 años (41,42), también para complementar el estudio de citologías atípicas de significado incierto (39,43) y en el seguimiento (curación o persistencia) de lesiones preinvasoras tratadas con métodos ablativos (44). También se ha planteado su uso, aunque sin alcanzar un consenso, en mujeres mayores de 50 años, con controles citológicos ordenados, como una forma de cerrar el tamizaje (45) y en mujeres sexualmente activas para conocer su status con respecto al virus e indicar una eventual vacunación (45).

El fundamento de la tecnología de sonda de DNA es el reconocimiento exquisitamente específico de secuencias de ácido nucleico blanco mediante secuencias complementarias de ácido nucleico sonda; las pruebas no amplificadas de baja sensibilidad se han abandonado a favor de las basadas en amplificación de blanco: reacción en cadena de la polimerasa (PCR), o de la señal: test de captura híbrida 2 (CH-2). Cabe destacar que estos métodos no son capaces de determinar si existe o no integración viral al genoma celular.

CH-2 es un test relativamente simple semi-

automatizado, aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para detectar 13 serotipos de virus de alto riesgo y puede ser colectado desde una muestra tipo PAP convencional o de una citología de medio líquido (46). Es una prueba de amplificación de señal, que se basa en híbridos de RNA-DNA que son reconocidos por anticuerpos a RNA-DNA conjugados a fosfatasa alcalina; cada enzima fosfatasa alcalina reacciona con un sustrato quimioluminiscente para producir una corriente constante de fotones que se cuentan con un luminómetro, así las lecturas son transferidas a un programa donde los resultados son analizados y el número de híbridos inmovilizados puede ser expresado en un valor semi-cuantitativo (46).

Analizando ciertos puntos de interés en el enfoque clínico de la infección por virus papiloma en relación con el test de captura híbrida 2 (CH-2) podemos recalcar que posee un valor predictivo negativo muy alto (99%) (48), con sensibilidad entre 88 y 94% (49-52). Supera con frecuencia a laboratorios (PAP) de discreta calidad y que ofrece valores semi-cuantitativos de carga viral, todos ellos aparecen como fortalezas del método. Entre sus debilidades se puede señalar que, la especificidad es más baja que la del PAP, solo de 60% (51,53), lo que puede generar una sobrecarga en los niveles de diagnóstico y elevar los costos de

los programas (36). Otro hecho significativo es que un resultado positivo, en presencia de una citología negativa, origina una inquietud psico-social de difícil manejo para el equipo de salud, frente a esta enfermedad de transmisión sexual que no posee tratamiento. No menos relevante es el hecho que el costo operacional final será muy superior al de un programa basado en el PAP. Finalmente, no se debe olvidar que el examen detecta la presencia del virus pero no su integración al genoma celular (54).

La reacción en cadena de polimerasa (PCR) es un ensayo selectivo de amplificación de blanco, capaz de incrementar en forma exponencial las secuencias de DNA viral presentes en un espécimen biológico. Puede teóricamente producir un billón de copias a partir de una simple doble hélice de DNA después de 30 ciclos de amplificación. La sensibilidad y la especificidad, pueden variar dependiendo del mecanismo de extracción de DNA utilizado. En general este procedimiento se considera engorroso y caro y su práctica es muy poco frecuente, en la clínica es más usado en protocolos de investigación (51,55).

EVALUACIÓN INICIAL DE UNA CITOLOGÍA ANORMAL

La implementación del sistema de Bethesda (55) para el reporte de las citologías, se generó en la necesidad de homogeneizar los informes ante situaciones médicas, técnicas y también médico legales. Como todo cambio inicialmente generó incomodidad, sin embargo, el hecho de que todos los laboratorios a nivel mundial pudiesen usar un lenguaje común hace su interpretación y referencia más fácil (Tabla I).

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

Evidentemente los mayores aportes y revisiones se enfocan al manejo de las citologías atípicas

Tabla I

EVALUACIÓN INICIAL DE UN REPORTE CITOLÓGICO ANORMAL

Anormalidades escamosas

ASC-US	→ Tres opciones igualmente aceptables
	– Tipificación viral para VPH alto riesgo
	– Repetir citología en 6 meses
	– Colposcopia
ASC-H	→ – Colposcopia
LSIL	→ – Colposcopia
HSIL	→ – Colposcopia
Cáncer	→ – Colposcopia

Anormalidades glandulares

AGC-US	→ – Colposcopia
AIS	→ – Colposcopia
AC	→ – Colposcopia

ASC-US= células escamosa de significado incierto. ASC-H= células atípicas que no excluyen una lesión de alto grado. LSIL= lesión intraepitelial de bajo grado. HSIL= lesión intraepitelial de alto grado. AGC-US= atipia glandular de significado incierto. AIS= adenocarcinoma *in situ*. AC= adenocarcinoma.

de significado incierto; ya que no sólo presentan un mayor número de posibles evaluaciones, sino que representan el mayor porcentaje de citologías alteradas.

Importancia de un frotis atípico. Una pregunta frecuente detrás de una citología alterada es ¿cuántas lesiones de alto grado subyacen detrás de esa alteración? Un frotis atípico de significado incierto, posee un riesgo de un 5 a 17% de LIE de alto grado. Si la paciente es positiva para VPH de alto riesgo, este sube a 17,7% en la evaluación inicial y puede aumentar en 8,8% más durante un período de seguimiento de dos años, alcanzando a 25% (una de cada cuatro pacientes con citología atípica de significado incierto VPH positiva) (56-59). Es de suma importancia, valorar la calidad del laboratorio y un índice para ello es el número de citologías atípicas, estas no deberían representar más de un 2,5% del universo total. Sin duda la judicialización de la medicina ha generado que en vista de disminuir los falsos negativos del método, estas cifras hayan incrementado su número disminuyendo de esa manera la especificidad de la citología (60-62).

El reporte de una citología atípica es difícil, ya que no corresponde a un diagnóstico exacto sino más bien a una interpretación subjetiva y como tal tiene una gran variabilidad inter e incluso intra-observador. La edad también posee influencia en la interpretación de una atípica ya que en mujeres menores de 30 años un porcentaje alto de ellas (al menos un 50%) sólo está expresando presencia de VPH, no así en las mujeres mayores donde aparecen cifras más significativas de NIE II y III (60-62).

Es indudable que la mayoría de las mujeres con una citología atípica de significado incierto, no tienen NIE II/III o cáncer invasor, pero el número de citologías es tan alto que se transforma en la principal fuente de derivación para el diagnóstico de NIE II/III (39%) (63). En Chile 24% de las LIE de alto grado tenían como citología de referencia

un atípico de significado incierto (10% de las NIE II y 14% de las NIE III) (64).

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

Aquellos frotis atípicos, informados como que no descartan una lesión de alto grado, representan una realidad diferente, si bien no deberían representar más de 5 a 10% del total de los atípicos, poseen un riesgo de 27 a 40% de NIE II/III, lo que motiva su inmediata derivación a colposcopia (65).

El riesgo de cáncer invasor detrás de una citología atípica representa entre un 0,1 a 0,2% (65).

Manejo de una citología atípica. El manejo de una citología atípica de significado incierto, ha generado grandes controversias en la literatura a nivel mundial, un esfuerzo serio por aclarar estas interrogantes lo entrega el estudio ALTS (ASCUS/LSIL TRIAGE STUDY) el cual afirma que existen tres alternativas para su enfrentamiento: 1) colposcopia inmediata, 2) repetir la citología y referir a colposcopia si PAP es atípico o mayor, 3) tipificación viral para VPH de alto riesgo y referir a colposcopia si es positiva (Tabla II). Si la citología era realizada en medio líquido, la tipificación viral sería la alternativa preferida, en esta situación logra con una tasa de referencia a colposcopia de un 53,1% el diagnóstico del 92,4% de los NIE II/III. En la situación de repetir la citología se logra con una tasa de referencia de 67% el diagnóstico del 95,4% de los casos de NIE II/III (31,59-70).

Revisando la conducta ante una citología atípica de significado incierto en nuestro país, el

Tabla II
MANEJO DE UNA CITOLOGÍA ATÍPICA*

-
- Colposcopia: teóricamente debería identificar todos los NIE II/III, VPP bajo. Es operador dependiente
 - Citología: repetir a los 6 y 12 meses. Referir si PAP ASCUS o mayor. Riesgo que implica la pérdida de seguimiento.
Logra con una tasa de referencia del 67% el diagnóstico del 95,4% de los NIE II/III.
 - Tipificación viral: si es positiva a colposcopia.
Logra con una tasa de referencia del 53,1% el diagnóstico del 92,4% de los NIE II/III.
-

*(67)Guido R y cols. Am J Obst Gynecol 2003; 188:1401-1405.



Figura 2. Algoritmo de derivación a las Unidades de Patología Cervical (UPC) del primer PAP atípico, incluido en la Guía Clínica del GES para cáncer cérvico-uterino.

MINSAL en sus normas, recomienda la repetición de la citología en 6 meses, y la referencia al nivel secundario de atención en caso de repetición de la atipia o una alteración mayor (Figura 2). Como vimos anteriormente, esta es una conducta avalada por la literatura internacional; con respecto a la tipificación viral para VPH de alto riesgo, ambas poseen la misma sensibilidad para el diagnóstico de NIE II/III, con un costo mucho menor para nuestra realidad, más aún considerando la inexistente cobertura de citología en medio líquido.

Implicancias clínicas de las otras citologías alteradas. Partiendo de la premisa que ante una citología atípica de significado incierto, cuya tipificación viral es positiva para virus de alto riesgo, su riesgo subyacente de NIE II/III es del orden de un 25% y eso justifica el estudio colposcópico, cualquier alteración citológica que conlleve un riesgo mayor o igual justificaría la misma conducta. ¿Cuál es el riesgo de NIE II/III tras una citología atípica que no descarta lesión de alto riesgo o ante una citología sugerente de LIE ya sea de alto o bajo grado? El riesgo para una atípico que no descarta LIE de alto grado es de entre un 27 a 40%, (65) para una LIE de bajo grado sugerente de NIE I es de entre un 16 a 25% (65) (en Chile de los PAP sugerentes de NIE I, 15% son NIE II y 5% son NIE III) (64,68) y para una LIE de alto grado de entre un 70 a 75% (65). Estos hechos avalan claramente que ante estas pacientes la conducta más recomendable es el estudio colposcópico por sobre las alternativas de repetir la citología o la tipificación viral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Globocan 2002. Cancer Incidence, mortality and Prevalence

Worldwide IARC Cancer Base N° 5 version 2.0. Lyon, IARC Press 2004.

2. Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the Worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999;83:18-29.
3. Suárez E, Prieto M., Rojas I, *et al.* Programa nacional de cáncer cervicouterino. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2001;66(6):480-91.
4. Nazzari O, Reiner M, Abarzúa A, *et al.* Patología preinvasora del cérvix. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2003;68(3):189-96.
5. Serman F. Cáncer cervicouterino: epidemiología, historia natural y rol del virus papiloma humano. Perspectivas en prevención y tratamiento. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2002;67(4):318-23.
6. Council of the European Union: Council recommendation of 2 December 2003 on cancer screening. *Off J Eur Union* 2003;327:34-8.
7. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244-65.
8. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Muñoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-9.
9. Franco EL, Rohan TE, Villa LL. Epidemiologic evidence and human papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:506-11.
10. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, *et al.* Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus in woman from a high risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 1999;180:1415-23.
11. Boyle DC, Smith JR: Infection and cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9:177-86.
12. Bosch FX, Muñoz N. The viral etiology of cervical cancer (review). *Virus Res* 2002;89:183-90.

13. Bosch FX, de San Jose S. Human papillomavirus and cervical cancer: Burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:3-13.
14. Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, *et al.* A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med* 1992;327:1272-8.
15. Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, *et al.* Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: A prospective study. *Lancet* 1999; 354:20-5.
16. Rozendaal L, Westerega J, van der Linden JK, Walboomers JM, *et al.* PCR based risk HPV testing is superior to neural network based screening for predicting incident CIN III in women with normal cytology and borderline changes. *J Clin Pathol* 2000;53:606-11.
17. Melkert PW, Hopman E, van den Brule AJ, Risse EK, *et al.* Prevalence of HPV in citomorphologically normal cervical smears, as determined by the polymerase chain reaction, is age-dependent. *Int J Cancer* 1993;53:919-23.
18. Muñoz N, Bosch FX, de San Jose S, *et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer *N Engl J Med* 2003; 348:518-27.
19. Franco EL. Understanding the epidemiology of genital infection with oncogenic and nononcogenic human papillomavirus: A promising lead for primary prevention of cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:759-76.
20. Xi LF, Koutsky LA, Galloway DA, *et al.* Genomics variation of human papillomavirus type 16 and risk for high grade cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:796-802.
21. Xi LF, Carter JJ, Galloway DA, *et al.* Acquisition and natural history of human papillomavirus type 16 variant infection among a cohort of female university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11:343-51.
22. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, *et al.* Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338:423-8.
23. Evander M, Edlund K, Gustafsson A, *et al.* Human papillomavirus infection is transient in young women: A population based cohort study. *J Infect Dis* 1995;171:1026-30.
24. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, *et al.* Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study group. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:796-802.
25. Wang SS, Hildesheim A. Viral and host factors in human papillomavirus persistence and progression. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:35-40.
26. Clifford GM, Smiths JS, Plummer M, *et al.* Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: A meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;88:63-73.
27. Muñoz N. Human papillomavirus and cancer. The epidemiological evidence. *J Clin Virol* 2000;19:1-5.
28. Ho GY, Burk RD, Klein S, *et al.* Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1365-71.
29. Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, Ferreira S, *et al.* Persistent human papillomavirus as a risk factor for persistent cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA* 2001;286:3106-14.
30. Wallin KL, Wiklund F, Angstrom T, Bergman F, *et al.* Type specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;341:1633-8.
31. Castle PE, Solomon D, Schiffman M, Wheeler CM. The ALTS group: Human papillomavirus type 16 infections and 2-year absolute risk of cervical precancer in woman with equivocal or mild cytologic abnormalities. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1066-71.
32. Thomas M, Matlashewski G, Pim D, Banks L. Inductions of apoptosis by p53 is independent of its oligomeric state and can be abolished by HPV-18 through ubiquitin mediated degradation. *Oncogene* 1996;13:265-73.
33. Mantovani F, Banks L. The human papillomavirus E6 protein and its contribution to malign progression. *Oncogene* 2001;20:7874-87.
34. Munger K, Basile JR, Duensing S, *et al.* Biological activities and molecular targets of the human papillomavirus E7 oncoprotein. *Oncogene* 2001;20: 7888-98.
35. Duesing S, Munger K. Mechanisms of genomic instability in human cancer: insights from studies with human papillomavirus oncoproteins. *Int J Cancer* 2004;109:157-62.
36. Austin RM. Implementing liquid-based gynecologic cytology: Balancing marketing, financial, and scientific issues. *Cancer* 1998;84:193-6.
37. Jacobs MB, Zielinski D, Meijer CJ, *et al.* A simplified and reliable HPV testing or archival Papanicolaou-stained cervical smears: application to cervical smears from cancer. *Br J Cancer* 2000;82:1421-6.
38. Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT, *et al.* A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus-infected woman. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1406-14.
39. Solomon D, Schiffman SH, Tarone R. Comparison of tree management strategies for patients with atypical squamous of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:293-9.
40. Cuzick J, Beverley E, Ho L, *et al.* HPV testing in primary screening of older women. *Br J Cancer* 1999;81:554-8.
41. Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, *et al.* HPV DNA testing in cervical cancer screening: Result for woman in a high-grade province of Costa Rica *JAMA* 2000;283:87-93.
42. Wright TC Jr, Denny L, Kunh L, *et al.* HPV DNA

- testing of self collected vaginal samples compared with cytological screening to detect cervical cancer. *JAMA* 2000;283:81-6.
43. Ferris DG, Wright TC Jr, Litaker MS, *et al.* Triage of woman with ASCUS and LSIL on Pap smears reports: Management by repeat Pap smears, HPV DNA testing or colposcopy? *J Fam Pract* 1998;46:124-34.
 44. Nobbenhuis MA, Meijer CJ, van der Brule AJ, *et al.* Addition of high-risk HPV testing improves the current guidelines on follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer* 2001;84:796-801.
 45. Chan YM, Luesley DM. Screening, Diagnosis and Staging of Cervical Cancer. Gershenson DM, McGuire WP, Gore M, Quinn MA, Thomas G (eds.) *Gynecologic Cancer: Controversies in Management*. Ed. Churchill Livingstone 2004, pp 31-45.
 46. Monsonego J. Prevention by vaccines: Current Status, Impact and Prospects. Monsonego J (ed.). *Emerging Issues on HPV Infections: From Science to Practice*. Basel Karger 2006, 184-205.
 47. Lörincz AT. Hybrid capture method for detection of human papillomavirus DNA in clinical specimens: a tool for clinic management of equivocal pap smears and for population screening. *J Obstet Gynecol Res* 1996;22:629-36.
 48. Clavel C, Masure M, Bory JP, *et al.* Human papillomavirus in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer* 2001;89:1616-23.
 49. Kulasingam SL, Hughes JP, Kiviat NB, Mao C, *et al.* Evaluation human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. *JAMA* 2002;288:1749-57.
 50. Denny L, Kuhn P, Pollack A, Wright T. Evaluation of alternative methods of cervical cancer screening in resource poor settings. *Cancer* 2000;89:826-33.
 51. Cuzick J, Sasieni P, Davies P, *et al.* A systematic review of the role of human papillomavirus testing with a cervical programme: summary and conclusion. *Br J Cancer* 2000;83:561-5.
 52. Lörincz AT, Ritchart RM. Human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cytology in cervical clinics programs. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:959-68.
 53. Schneider A, Hoyer H, Lotz B. Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer* 2000;89:529-34.
 54. Lörincz AT. HPV testing by Hybrid Capture. Monsonego J (ed.): *Emerging Issues on HPV Infections: From Science to Practice*. Basel Karger 2006, 54-62.
 55. Salomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, *et al.* The 2001 Bethesda System *JAMA* 2002;287:2114-19.
 56. Cox JT, Lorincz AT, Schiffman MH, *et al.* HPV testing by hybrid capture appears to be useful in triaging women with a cytologic diagnosis of ASCUS. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:946-54.
 57. Manos MM, Kinney WK, Hurley LB, *et al.* Identifying women with cervical neoplasia: using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA* 1999;281:1605-10.
 58. Wright TC, Lorincz AT, Ferris DG, *et al.* Reflex human papillomavirus DNA testing in women with abnormal Pap smears. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:962-6.
 59. Cox JT, Schiffman M, Solomon D. For the ASCUS-LSIL triage Study (ALTS) Group. Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among with cervical intra epithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and direct biopsy. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1406-12.
 60. Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytology and histologic interpretations. Realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA* 2001;285:1500-5.
 61. ASCUS-LSIL triage Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytological interpretations of ASCUS. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1383-92.
 62. Sherman ME, Schiffman M, Lorincz AT, *et al.* Toward objective quality assurance in cervical cytopathology: correlation of cytopathologic diagnosis with detection of high-risk human papillomavirus types. *Am J Clin Pathol* 1994;102:182-7.
 63. Kinney WK, Manos MM, Hurley LB, *et al.* Where is the high-grade cervical neoplasia? The importance of the minimally abnormal Papanicolaou diagnoses. *Obstet Gynecol* 1998;91:973-6.
 64. Prado R. Análisis de los datos de Laboratorio de Referencia Nacional. Comunicación personal.
 65. Sherman ME, Solomon D, Schiffman M, for the ALTS Group. Qualification of ASCUS a comparison of equivocal LSIL and equivocal HSIL cervical cytology in the ASCUS LSIL Triage Study. *Am J Clin Pathol* 2001;116:386-94.
 66. Cox JT. Management of women with cervical cytology interpreted as ASCUS or as ASC-H. *Clin Obstet Gynecol* 2005;48:160-77.
 67. Guido R, Schiffman M, Salomon D, *et al.* ASCUS-LSIL triage Study (ALTS) Group. Postcolposcopy management strategies for women referred with low-grade squamous intraepithelial lesions or human papillomavirus DNA-positive atypical squamous cells of undetermined significance. A two-year prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1401-5.
 68. Wright TC Jr, Cox T, Massad S, Carlson J, *et al.* 2001 Consensus Guidelines for the Management of Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:295-304.
 69. Ministerio de Salud. Guía Clínica Cáncer Cervicouterino. Hallado en: www.minsal.cl
 70. Noller KL, Bettes B, Zinberg S, Schulkin J. Cervical cytology screening practices among obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 2003;102:259-65.
-

Documentos

MANEJO DEL CÁNCER CÉRVICO UTERINO LOCALMENTE AVANZADO

José Solís C.^{1,2}

¹Unidad de Radioterapia Oncológica, Servicio Oncología, Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso, Chile. ²Cátedra Oncología, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso, Chile.

RESUMEN

El cáncer cérvico uterino es uno de los cánceres invasores más comunes en países subdesarrollados. Esfuerzos para mejorar resultados de tratamiento utilizando quimioterapia neoadyuvante, adyuvante y concomitante con radioterapia han sido probados. Cinco estudios randomizados y 2 meta-análisis que estudiaron radioquimioterapia basado en cisplatino han demostrado ventajas significativas en sobrevida. Basado en los resultados de estos cinco estudios randomizados el National Cancer Institute realizó un anuncio clínico apoyando el uso de radioquimioterapia basada en cisplatino como el nuevo tratamiento estándar para cáncer cérvico uterino localmente avanzado. Aunque estos avances en el tratamiento han mejorado la proporción de curación de mujeres con enfermedad localmente avanzada un gran porcentaje de pacientes morirán por recidiva local y/o metástasis a distancia. Esta revisión evaluará críticamente la evidencia que apoya las modalidades de tratamiento disponibles para cáncer cérvico uterino localmente avanzado.

PALABRAS CLAVES: *Radioquimioterapia, cáncer cérvico uterino localmente avanzado, quimioterapia neoadyuvante, cisplatino, tratamiento multimodal*

SUMMARY

Cervical cancer is one of the most common invasive neoplasia in women in underdeveloped countries. In an effort to improve treatment outcomes neoadjuvant chemotherapy, adjuvant and concurrent chemoradiation has been tested. Five randomized trials and two meta-analysis studying cisplatin-based chemoradiation have demonstrated a significant survival advantage. Based on the results of these five randomized trials the National Cancer Institute released a clinical announcement stating that cisplatin-based chemoradiotherapy as the new standard therapy for locally advanced cervical cancer. Although these treatment advances have improved the cure rate for women with locally advanced cervical cancer, a large percentage of women will die of locally recurrent and metastatic cancer. This review will critically evaluate the evidence supporting the available treatment modalities for locally advanced cancer of the uterine cervix.

KEY WORDS: *Chemoradiotherapy, locally advanced cervical cancer, cisplatin, neoadjuvant chemotherapy, multimodal treatment*

INTRODUCCIÓN

El cáncer cérvico uterino es el segundo cáncer más frecuente en mujeres, siendo una de las prin-

cipales causas de muerte oncológica en mujeres de países subdesarrollados, donde la enfermedad frecuentemente se presenta en etapas avanzadas (1-3), afectando a mujeres jóvenes con un prome-

dio de 26 años de vida perdido por cada paciente (4,5). En Chile constituye la primera causa de muerte en mujeres en el grupo entre 20 a 44 años y la sexta en el grupo entre 45 a 64 años (6).

La definición de cáncer cérvico uterino localmente avanzado incluye a pacientes con etapa IB2 a IVA (7). La cirugía no es una opción terapéutica para pacientes con etapa IIB, III y IV debido a una elevada proporción de márgenes positivos y factores de alto riesgo de recidiva, aumentando la utilización de radioterapia postoperatoria, incrementando la morbilidad asociada al tratamiento. La radioterapia ha constituido el tratamiento definitivo estándar para pacientes con cáncer localmente avanzado (8-11), sin embargo la dosis de radioterapia necesitada para lograr alta proporción de control tumoral en lesiones de gran tamaño exceden las dosis toleradas por tejidos normales en la pelvis (12), siendo las recurrencias locales un problema significativo con proporciones de falla pelviana en etapas II y III de 35% a 90% (8-11). Por lo anterior esfuerzos para mejorar resultados han consistido en estrategias que utilizan 2 o más modalidades de tratamiento como son cirugía, radioterapia y quimioterapia.

Esta revisión evaluara críticamente la evidencia que apoya las modalidades de tratamiento disponible para cáncer cérvico uterino localmente avanzado.

RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE (Tabla I)

En 1979 el GOG publicó los resultados de un trabajo randomizado fase III de pacientes con cáncer cérvico uterino etapa III y IVA comparando radioterapia exclusiva versus radioterapia asociado a hidroxiurea (13). El estudio demostró superioridad de radioquimioterapia pero fue criticado debido a que casi la mitad de los pacientes fueron inelegibles o no evaluados y haber utilizado bajas dosis de radiación. A pesar de lo anterior, desde esa fecha hidroxiurea fue siempre agregado al brazo control de estudios posteriormente conducidos por el GOG.

Symonds y cols (14) realizaron una revisión sistemática del uso concomitante de radioterapia e hidroxiurea encontrando deficiencias mayores en 8 estudios randomizados, no existiendo evidencia de calidad que sugiera efecto terapéutico de esta droga.

El GOG 120 (15) fue un estudio prospectivo fase III que randomizó 526 pacientes con cáncer cérvico uterino etapas IIB a IVA con ganglios paraaórticos negativos confirmados por cirugía a radioterapia asociado a: grupo 1 cisplatino 40 mg/m² semanal por 6 ciclos, grupo 2 cisplatino 50 mg/m² y Fluoracilo 1000 mg/m² por 4 días durante días 1 y 29 de radioterapia asociado a hidroxiurea 2 g/m²

Tabla I
RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE. BIBLIOGRAFÍA

Referencia	Tratamiento	Etapas	n	Dosis RT	Bx Gg PA	Tiempo TTO	SLP	SG
GOG 120 ^(1,5)	RT+CP	IIB-IVA	192	80,8-81 Gy	Si	9 sem.	67% (p<0,001)	69% (p=0,004)
	RT+CP+5 FU+HU	IIB-IVA	191	80,8-81 Gy	Si	9,3 sem	64% (p<0,001)	70% (p=0,002)
	RT+HU	IIB-IVA	192	80,8-81 Gy.	Si	8,9 sem.	47%	54%
GOG 85 ⁽¹⁶⁾	RT+CP+5FU	IIB-IVA	177	80,8 Gy	Si	9,1 sem.	57% (p=0,033)	55% (p=0,018)
	RT+HU	IIB-IVA	191	80,8 Gy	Si	9,1 sem.	47%	43%
GOG 123 ⁽¹⁷⁾	RT+CP+Cir.	IB2	183	75 Gy	No	50 días	79% (p<0,001)	83% (p=0,008)
	RT+Cir	IB2	186	75 Gy	No	50 días	63%	74%
RTOG 9001 ^(18,19)	RT+CP+5 FU	IB2-IVA	195	87 Gy	Si	59 días	61% (p<0,0001)	67% (p<0,0001)
	RT+RTCE	IB2-IVA	193	87 Gy	Si	56 días	36%	41%
Intergroup ⁽²⁰⁾	Cir+RT+CP+5FU	IA2-IIA	127	49,3 Gy	Si	43 días	80% (p=0,003)	81% (p=0,007)
	Cir+RT	IA2-IIA	116	49,3 Gy	Si	49 días	63%	71%
NCIC ⁽²³⁾	RT+CP	IB2-IVA	127	80 Gy	No	49 días	p=0,33	62% (p=0,42)
	RT	IB2-IVA	126	80 Gy	No	51 días	---	58%
GOG 165 ⁽²⁴⁾	RT+CP	IIB-IVA	159	85 Gy.	No	7,3 sem	57% (ns)	64% (ns)
	RT+5 FU	IIB-IVA	157	85 Gy.	No	7,3 sem	50%	55%

Dosis RT: Dosis radioterapia; Tiempo TTO: Tiempo tratamiento; SLP= Sobrevida libre de progresión; SG= Sobrevida global; RT= Radioterapia; CP=Cisplatino; 5 FU= 5 Fluoracilo; HU = Hidroxiurea; Cir.= Cirugía; ns= no significativo; Bx Gg PA= Biopsia ganglios para-aórticos; sem.=semanas.

oral 2 veces por semana desde la 1ª a 6ª semana de radioterapia y el grupo 3 hidroxurea 3 g/m² oral 2 veces por semana durante 1ª a 6ª semana de radioterapia. Con una mediana de seguimiento de 35 meses se observó sobrevida libre de progresión a 24 meses de 67%, 64% y 47% en los grupos 1, 2 y 3, respectivamente ($p < 0,001$). La proporción de sobrevida global fue significativamente mayor en los grupos 1 y 2 que en el grupo 3, con riesgo relativo de muerte de 0,61 y 0,58, respectivamente. Se observó mayor frecuencia de toxicidad grado 3 y 4 en el grupo 2, siendo la frecuencia en los otros 2 grupos similar.

El GOG 85 (16) fue un estudio prospectivo fase III que randomizó 368 pacientes con cáncer cérvico uterino etapa IIB a IVA con ganglios para-aórticos negativos confirmados por cirugía a radioterapia asociado a cisplatino 50 mg/m² y Fluoracilo 1000 mg/m² por 4 días durante días 1 y 29 de radioterapia comparado a hidroxurea oral 80 mg/kg 2 días por semana durante radioterapia. Con una mediana de seguimiento de 8,7 años de pacientes vivos la sobrevida libre de progresión ($p = 0,033$) y sobrevida global ($p = 0,018$) favorecieron al régimen de fluoracilo y cisplatino versus hidroxurea. Leucopenia severa fue más frecuente en el brazo con hidroxurea.

El GOG 123 (17) fue un estudio prospectivo fase III que randomizó 369 pacientes con cáncer cérvico uterino IB2 a radioquimioterapia preoperatorio basada en cisplatino (40 mg/m²/semanal por 6 semanas) versus radioterapia exclusiva preoperatorio. Con una mediana de seguimiento de 36 meses la sobrevida libre de progresión ($p < 0,001$) y sobrevida global ($p = 0,008$) fue de 79% y 83% comparado 63% y 74% en el grupo de radioquimioterapia versus radioterapia exclusiva, respectivamente. En el grupo de tratamiento combinado se observó mayor frecuencia de efectos adversos grado 3 y 4, principalmente hematológicos y gastrointestinales transitorios.

El RTOG 9001 (18,19) fue un estudio prospectivo fase III que randomizó 389 pacientes con cáncer de cérvix IB2-IIA con diámetro tumoral ≥ 5 cm o con etapa IIB-IVA con ganglios para-aórticos sin metástasis confirmados por cirugía a radioterapia pelviana y para-aórtica profiláctica comparado a radioquimioterapia pelviana consistente en 3 ciclos de cisplatino 75 mg/m² y fluoracilo 1000 mg/m²/día por 4 días, cada 3 semanas. Con una mediana de seguimiento de pacientes vivos de 6,6 años, la sobrevida global a 5 y 8 años en el grupo de radioquimioterapia comparado al grupo de radioterapia con campos extendidos fue de 73% y 67%

comparado con 52% y 41%, respectivamente ($p < 0,0001$). El grupo de radioquimioterapia tuvo menor proporción de falla locoregional ($p < 0,0001$), metástasis a distancia ($p = 0,0013$) y mayor sobrevida causa específica ($p = 0,00012$). La proporción de morbilidad aguda fue mayor en el brazo de radioquimioterapia. El análisis de subgrupo de radioquimioterapia observó que etapas IB-IIB tuvieron mayor sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad ($p < 0,0001$) y en etapas III y IVA sólo se observó mejor sobrevida libre de enfermedad ($p = 0,05$).

El estudio intergrupo (20) fue un protocolo prospectivo fase III que randomizó 243 pacientes con cáncer cérvico uterino etapa IA2, IB o IIA tratados con histerectomía radical y linfadenectomía pelviana con factores de alto riesgo a radioterapia pelviana o radioterapia pelviana con 4 ciclos de quimioterapia basada en cisplatino 70 mg/m² día 1 y Fluoracilo 1000 mg/m²/día por 4 días, día 1, 22, 43 y 64. Con una mediana de seguimiento de 42 meses, la sobrevida libre de progresión y sobrevida global estimada a 4 años fue de 80% y 81% en el brazo de radioquimioterapia versus 63% y 71% en el brazo de radioterapia exclusiva ($p = 0,003$; $p = 0,007$). Análisis retrospectivo univariable de subgrupo (21) observó que el mayor beneficio de radioquimioterapia se produjo en pacientes con tumores > 2 cm ($p = 0,009$) y ≥ 2 ganglios comprometidos ($p = 0,006$).

Wong y cols (22) realizaron un estudio prospectivo fase III que randomizó 220 pacientes con cáncer cérvico uterino gran volumen etapa I a III a radioterapia pelviana o radioquimioterapia con epirubicina concomitante (60 mg/m²) y 5 ciclos de epirubicina adyuvante (90 mg/m²). Con una mediana de seguimiento de 77 meses se observó mejor sobrevida libre de progresión ($p = 0,024$), sobrevida global ($p = 0,04$) y menos metástasis a distancia ($p = 0,12$) en el grupo de radioquimioterapia.

Pearcey y cols (23) informaron el estudio prospectivo fase III que randomizó 259 pacientes con etapas IB2 a IIA con enfermedad central ≥ 5 cm y pacientes con etapa IIB a IVA etapificados con TAC a recibir radioterapia asociado a cisplatino (40 mg/m² por semana por 5 ciclos) versus radioterapia. Con una mediana de seguimiento de 82 meses no se observaron diferencias significativas en proporción de sobrevida global a 3 y 5 años para radioquimioterapia comparado con radioterapia con 69% y 62% versus 66% y 58%, respectivamente ($p = 0,42$).

El GOG 165 (24) fue un estudio prospectivo fase III que randomizó 316 pacientes con cáncer cérvico uterino IIB a IVA a radioterapia y cisplatino

50 mg/m² semanal por 6 semanas versus radioterapia con infusión de fluoracilo 225 mg/m² 5 días por semana por 6 semanas. El estudio fue cerrado prematuramente cuando el análisis interino planeado indicó que el brazo con infusión de fluoracilo tuvo una mayor proporción de falla de tratamiento y mayor proporción de mortalidad comparado con régimen de cisplatino semanal. Con una mediana de seguimiento de pacientes vivos de 40,4 meses la sobrevida libre de progresión y sobrevida global a 4 años fue de 57% y 64% versus 50% y 55% en el grupo de cisplatino y fluoracilo, respectivamente.

Rose y cols (25) realizaron un análisis de costos de radioquimioterapia concomitante basada en cisplatino de los principales trabajos randomizados. Basado en estimación de sobrevida el incremento de costo de radioquimioterapia por cada año de vida ganado fue de 308 dólares a 3712 dólares, siendo el costo de pacientes hospitalizados substancialmente mayor que ambulatorio.

Green y cols (26) informaron un meta-análisis de radio-quimioterapia concomitante que incluyó 4580 pacientes en etapa IB a IVA, siendo el agente más comúnmente utilizado cisplatino. El beneficio absoluto en sobrevida libre de progresión y sobrevida global fue de 16% y 12%, respectivamente. También se observó beneficio significativo en control local ($p < 0,0001$) y recurrencia a distancia ($p = 0,0001$). El efecto de radioquimioterapia fue mayor en trabajos que randomizaron una mayor proporción de pacientes con etapa I y II ($p = 0,009$).

Lukka y cols (27) informaron un meta-análisis de radioterapia y quimioterapia concomitante basado en cisplatino el cual demostró un efecto significativamente estadístico a favor de radioquimioterapia comparado con el control (RR 0,74) traducándose en una reducción absoluta del riesgo de muerte de 11%.

Kirwan y cols (28) realizaron una revisión sistemática de toxicidad aguda y crónica en pacientes tratados con radioquimioterapia concomitante. La radioquimioterapia aumentó la toxicidad aguda hematológica y gastrointestinal, siendo principalmente transitoria. No observaron diferencias estadísticas de toxicidad tardía entre los grupos de tratamiento.

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

A pesar de la evaluación de más de 3000 pacientes en estudios randomizados, los resultados de quimioterapia neoadyuvante continúan siendo controversiales. No se ha demostrado beneficios en estudios randomizados de quimioterapia

neoadyuvante y radioterapia (29-36), observándose incluso disminución de sobrevida en el brazo de quimioterapia neoadyuvante seguido de radioterapia en 2 estudios (29,30). En el caso de quimioterapia neoadyuvante seguido de cirugía comparado con radioterapia exclusiva existen informes prometedores de algunos autores (37), los que han sido criticados por haber tenido un brazo control de radioterapia exclusiva no optimizada.

Benedetti-Panici y cols (37) informaron un estudio multicéntrico randomizado que comparó quimioterapia neoadyuvante seguido de cirugía radical versus radioterapia en 409 pacientes con cáncer cervico uterino etapa IB2 a III. La quimioterapia neoadyuvante consistió en cisplatino (dosis ≥ 240 mg/m²) con un máximo de 2 drogas adicionales en un período de 6 a 8 semanas siendo posteriormente evaluados para cirugía, indicándose radioterapia postoperatoria en pacientes con factores de alto riesgo. En el brazo de radioterapia la mediana de dosis a punto A fue de sólo 70 Gy, con una mediana de tiempo de liberación de 62 días, administrándose en el 27% en más de 100 días, no realizando braquiterapia en el 28% de los pacientes. Un 26% de los pacientes en el brazo de quimioterapia neoadyuvante recibieron radioterapia postoperatoria. Con una mediana de seguimiento de pacientes vivos de 53 meses la sobrevida global y sobrevida libre de progresión de quimioterapia neoadyuvante y radioterapia exclusiva fue de 56% versus 44% ($p = 0,01$) y 55,4% versus 41,3% ($p = 0,02$), respectivamente.

Buda y cols (38), informaron un estudio multicéntrico que randomizó 219 pacientes con etapas IB2 a IVA a quimioterapia neoadyuvante con paclitaxel, cisplatino e ifosfamida (TIP) comparado con cisplatino e ifosfamida (IP). En ambos esquemas se administraron 3 ciclos de quimioterapia, siendo operados aquellos pacientes con respuesta favorable. Las pacientes que lograron respuesta completa o parcial recibieron 2 ciclos de quimioterapia adyuvante. El esquema TIP se asoció a una mayor proporción de toxicidad hematológica grado 3 y 4 ($p = 0,02$). Con una mediana de seguimiento de 43 meses no se observaron diferencias estadísticas en sobrevida entre ambos grupos ($p = 0,11$).

El meta-análisis (39) de quimioterapia neoadyuvante en cáncer cérvico uterino localmente avanzado evaluó los resultados en 2 comparaciones. En la primera comparación quimioterapia neoadyuvante seguido de radioterapia versus radioterapia exclusiva, se obtuvieron datos de 2074 pacientes con un alto nivel de heterogeneidad estadística observando que los trabajos de qui-

mioterapia que utilizaron ciclos ≤ 14 días ($p=0,046$) o con dosis de cisplatino ≥ 25 mg/m² por semana ($p=0,2$) tendieron a mostrar ventaja de quimioterapia neoadyuvante en sobrevida. La segunda comparación de quimioterapia neoadyuvante seguido de cirugía comparado con radioterapia exclusiva se obtuvo datos de 872 pacientes observando diferencias en el diseño y resultados de los trabajos con amplios intervalos de confianza entre ellos. En los estudios de quimioterapia neoadyuvante seguido de cirugía se observó una reducción significativa de muerte ($p=0,0004$), aumento de sobrevida libre de enfermedad ($p=0,0001$), sobrevida libre de enfermedad locoregional ($p=0,0001$) y sobrevida libre de metástasis ($p=0,00001$), lo que se tradujo en un aumento absoluto de sobrevida de un 14%.

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

El estudio intergrupo (20) prospectivo fase III randomizó 243 pacientes con etapas IA2, IB a IIA tratados con histerectomía radical y linfadenectomía pelviana con factores de alto riesgo a radioterapia pelviana o radioterapia pelviana con 4 ciclos de quimioterapia consistente en cisplatino 70 mg/m² día 1 y fluoracilo 10000 mg/m²/día por 4 días por ciclo los días 1, 22, 43 y 64, siendo el 3° y 4° ciclo adyuvante. Con una mediana de seguimiento de 42 meses la sobrevida global y sobrevida libre de progresión a 4 años en el grupo de tratamiento combinado comparado con radioterapia fue de 81% versus 71% ($p=0,007$) y 80% versus 63% ($p=0,003$), respectivamente. Se observó que mayor número de ciclos de quimioterapia fue asociado favorablemente a sobrevida global y sobrevida libre de progresión ($p=0,03$).

Wong y cols (22) realizaron un estudio prospectivo fase III que randomizó 220 pacientes con cáncer cérvico uterino gran volumen etapa I a III a radioterapia pelviana estándar o radioquimioterapia con epirubicina concomitante (60 mg/m²) y 5 ciclos de epirubicina adyuvante (90 mg/m²). Con una mediana de seguimiento de 77 meses hubo mejor sobrevida global ($p=0,04$) y sobrevida libre de enfermedad ($p=0,024$) y menos metástasis a distancia ($p=0,012$) en el grupo de radioquimioterapia con quimioterapia adyuvante.

Lee y cols (40) informaron los resultados preliminares de un estudio que randomizó 40 pacientes con cáncer cérvico uterino tratado con histerectomía radical y linfadenectomía con factores de alto riesgo a radioquimioterapia con cisplatino y fluoracilo por 3 ciclos comparado con radioquimioterapia con el mismo esquema por 6 ciclos. No se

observaron diferencias significativas en sobrevida global ($p=0,29$) y sobrevida libre de progresión ($p=0,17$), registrándose aumento significativo de toxicidad hematológica en el grupo con quimioterapia de consolidación.

Rose y cols (25) informaron un análisis de costo de efectividad de radioquimioterapia concomitante basado en cisplatino. La continuación de quimioterapia más allá de la completación de radioterapia como fue en el estudio intergrupo (4) incrementó substancialmente el costo de tratamiento.

CONCLUSIONES

Esfuerzos para mejorar resultados en cáncer cérvico uterino localmente avanzado han consistido en estrategias que utilizan combinación de 2 o más modalidades de tratamiento como son radioterapia, quimioterapia y cirugía, siendo esta combinación compleja requiriendo experiencia y manejo en equipo.

A pesar de la racionalidad de quimioterapia neoadyuvante su uso continúa siendo controversial debido a que la validez de la mayoría de los estudios puede ser cuestionado por la selección de pacientes, múltiples esquemas de quimioterapia utilizados, toxicidad inaceptable en algunos casos, alta proporción de pacientes que reciben radioterapia postoperatoria y utilización de brazos de control con radioterapia no optimizado sin quimioterapia concomitante.

Actualmente el uso de quimioterapia adyuvante en cáncer cervico uterino es recomendado solamente en estudios clínicos.

En 1999 fueron publicados 5 estudios prospectivos randomizados que evaluaron el rol de radioquimioterapia basados en cisplatino (15-20) en una variedad de estados de la enfermedad incluyendo pacientes con factores de alto riesgo luego de cirugía radical, pacientes con etapa IB2 y pacientes con enfermedad localmente avanzada etapa IIB a IVA, observándose en todos los trabajos un incremento relativo en sobrevida global y sobrevida libre de progresión entre un 30% a un 50%. En base a los resultados de estos 5 estudios el National Cancer Institute realizó un anuncio clínico (41) enfatizando la incorporación de quimioterapia concomitante basada en cisplatino a radioterapia en pacientes que requieran radioterapia. El resultado de un sexto estudio randomizado fue publicado en forma posterior (23) no demostrando beneficio estadístico de radioquimioterapia basada en cisplatino, sin embargo fue el estudio más pe-

queño de los seis teniendo grandes intervalos de confianza, asociado a que el grupo de radioquimioterapia tuvo menores niveles de hemoglobina durante la radioterapia lo que podría haber afectado la capacidad del estudio para discernir diferencias entre los grupos. Basado en el resultado colectivo de 6 estudios randomizados (15-20,23) asociado a 2 meta-análisis (26,27) actualmente el tratamiento estándar del cáncer cérvico uterino localmente avanzado es radioquimioterapia concomitante basada en cisplatino, siendo el esquema estándar del GOG cisplatino 40 mg/m² semanal por 6 semanas, por su efectividad asociada al bajo perfil de toxicidad (15). Para obtener mejores resultados se debe prestar especial atención a los detalles de radioterapia incluyendo dosis total, tiempo total de administración (42), corrección de anemia (43,44) y balance entre radioterapia externa y braquiterapia (45). En caso de pacientes en malas condiciones generales asociado a comorbilidad que contraindique quimioterapia el tratamiento de elección es radioterapia exclusiva. Algunas consideraciones se deben realizar en la aplicación de los resultados de los trabajos randomizados de radioquimioterapia en la población general ya que estos protocolos no fueron diseñados para encontrar el régimen óptimo de quimioterapia, ni para encontrar diferencias estadísticas en etapas avanzadas III y IVA, excluyendo pacientes con ganglios para-aórticos comprometidos. El uso de 5 fluoracilo asociado a cisplatino permanece en discusión debido a que ningún trabajo randomizado ha comparado los dos regímenes directamente.

Es importante que continúen las investigaciones en el campo de imágenes como el FDG-PET y fusión de imágenes ayudando a una mejor etapificación, detectando metástasis para-aórticos de pequeño volumen, a un mejor diseño de campos de radioterapia y mejor seguimiento de pacientes. El rol de diferentes esquemas de quimioterapia están siendo estudiados como gemcitabina (46), carboplatino (47,48), mitomicina-C (49) y topotecan (50) entre otros. Se han desarrollado técnicas de radioterapia como intensidad modulada la que tendría un perfil de toxicidad más favorable que radioterapia convencional (51-54), lo que ha permitido incluir volúmenes mayores asociado a cisplatino con toxicidad aguda aceptable (55).

BIBLIOGRAFÍA

1. Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999;83:18-29.
2. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. CA Global Cancer Statistics. *Cancers Clin* 1999;49:33-64.
3. [No authors listed]. Cervical Cancer Mortality Worldwide. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(7):434.
4. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1996, NCI, 1999.
5. [No authors listed]. Stat bite: Average years of life Lost from Cancer. *J Natl Can Inst* 2001;93(5):341.
6. Ministerio de Salud de Chile. Programa Nacional de Cáncer. Hallado en: www.minsal.cl
7. Rojas-Espaillet L, Rose P. Management of locally advanced cervical cancer. *Curr Opin Oncol* 2005;17:485-92.
8. Barrillot I, Horiot JC, Pigneux J, Schraub S, Pourquier H, Daly N, et al. Carcinoma of the intact uterine cervix treated with radiotherapy alone: A French cooperative study: Update and multivariate analysis of prognostic factors. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1997;38(5):969-78.
9. Perez CA, Grigsby P, Nene S, Camel HM, Galakatos A, Kao MS. Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone. *Cancer* 1992;69:2796-806.
10. Perez CA, Grigsby P, Chao KS, Mutch D, Lockett MA. Tumor size irradiation dose, and long-term outcome of carcinoma of uterine cervix. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1998;41(2):307-17.
11. Lanciano RM, Won M, Coia LR, Hanks GE. Pre-treatment and treatment factors associated with improved outcome in squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a final report of the 1973 and 1978 patterns of care studies. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1991;20:667-76.
12. Fletcher GH. Clinical dose-response curves of human malignant epithelial tumours. *Br J Radiol* 1973;46:1-12.
13. Hreshchyshyn MM, Aron BS, Boronow RC, et al. Hydroxiurea or placebo combined with radiation to treat stages IIIB and IV cervical cancer confined to the pelvis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5(3):317-22.
14. Symonds RP, Collinwood M, Kirwan J, Humber CE, Tierney JF, Green JA. Concomitant hydroxyurea plus radiotherapy versus radiotherapy for carcinoma of the uterine cervix: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2004;30(5):405-14.
15. Rose P, Bundy B, Watkins E, ThigPen T, Deppe G, Maiman M, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Eng J Med* 1999;340(15):1144-53.
16. Whitney C, Sause W, Bundy B, Malfetano J, Hannigan E, Fowler W, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjuvant to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1999;17(5):1339-48.
17. Keys H, Bundy B, Stehman F, Muderspach L, Chafe

- W, Suggis III C, *et al.* Cisplatin, radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Eng J Med* 1999;340(15):1154-61.
18. Eifel P, Winter K, Morris M, Levenback C, Grigsby P, Cooper J, Rotman M, Gershenson D, Mutch D. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: An update of Radiation Therapy Oncology Group Trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol* 2004;22(5):872-80.
 19. Morris M, Eifel P, Lu J, Grigsby P, Levenback C, Stevens R, *et al.* Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Eng J Med* 1999;340:1137-43.
 20. Peters W, Liu P, Barret R, Stock R, Monk B, Berek J, *et al.* Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high risk early stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18(8):1606-13.
 21. Monk B, Wang J, Im S, Stock R, Peters III W, Liu P, *et al.* Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: a clinical-pathological analysis of a Gynecologic Oncology Group, Southwest Oncology Group, Radiation Therapy Oncology Group Trial. *Gynecol Oncol* 2005;96:721-8.
 22. Wong L, Ngan H, Cheung A, Cheng D, Ng T, Choy DJ. Chemoradiation and adjuvant chemotherapy in cervical cancer. *Clin Oncol* 1999;17(7):2055-60.
 23. Pearcey R, Brundage M, Drovín P, Jeffrey J, Lukka H, Maclean G, *et al.* Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2002;20(4):966-72.
 24. Lanciano R, Calkins A, Bundy B, Pairham G, Lucci III J, Moore D, *et al.* randomized comparison of weekly cisplatin or protracted venous infusion of fluoracil in combination with pelvic radiation in advanced cervix cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005; 23(33):8289-95.
 25. Rose P, Lappas P. Analysis of the cost effectiveness of concurrent cisplatin-based chemoradiation in cervical cancer: implications from five randomized trials. *Gynecol Oncol* 2000;78(1):3-6.
 26. Green J, Kirwan J, Tierney J, Symonds P, Collingwood M, Williams C. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001;358(8):781-86.
 27. Lukka H, Hirte H, Fyles A, Thomas G, Elit L, Johnston M, *et al.* Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer- a meta-analysis. *Clin Oncol* 2002;14(3):203-12.
 28. Kirwan J, Symonds P, Green J, Tierney J, Collingwood M, Williams C. A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. *Radiother Oncol* 2003;68(3):217-26.
 29. Tattersall MNH, Lorvidhaya V, Vootiprux, *et al.* A randomized trial of epirubicin and cisplatin chemotherapy followed by pelvic radiation in locally advanced cervical cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:444-51.
 30. Souhami L, Gil RA, Allan SE, *et al.* A randomized trial of chemotherapy followed by pelvic radiotherapy in stage IIIB carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 1991;9:970-77.
 31. Kumar L, Kaushal R, Nandy M, *et al.* Chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in locally advanced cervical: a randomized study. *Gynecol Oncol* 1994;54:307-15.
 32. Tattersall MH, Ramirez C, Coppleson M. A randomized trial comparing platinum-based chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer. *Int J Gynecol Oncol* 1992;2:244-51.
 33. Chauvergne J, Rohart J, Heron JF, Lebrun-Jezekova D, Pigneux J, Chenal C, *et al.* Randomized trial of initial chemotherapy in 151 locally advanced carcinoma of the cervix (T2b-N1, T3b, M0). *Bull Cancer* 1990;77:1007-24.
 34. Sundorf K, Trope CG, Hogberg T, *et al.* A randomized multicenter study of sequential cisplatin and 5 fluoracil and radiotherapy in advanced cervical carcinoma. Stage 3 B and 4 A. *Cancer* 1996;77:2371-76.
 35. Leborge F, Leborge JH, Doldan R, *et al.* Induction chemotherapy and radiotherapy of advanced cancer of the cervix: a pilot study and phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:343-49.
 36. Herod J, Burton A, Buxton J, *et al.* A randomized, prospective phase III clinical trial of primary bleomycin, ifosfamide and cisplatin (BIP) chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in inoperable cancer of the cervix. *Ann Oncol* 2000;11:1175-81.
 37. Benedetti-Panici P, Greggi S, Colombo A, Amoroso M, Smaniotti D, Giannarelli D, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the Italian multicenter randomized study. *J Clin Oncol* 2002;20(1):179-88.
 38. Buda A, Fossati R, Colombo N, Fei F, Floriani I, Gueli D, Katsaros D, *et al.* Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy comparing paclitaxel, ifosfamide and cisplatin with ifosfamide and cisplatin followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: the SNAP01 (Studio Neo-Adjuvant Portio). Italian Collaborative Study. *J Clin Oncol* 2005;23:4137-45.
 39. Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. *Eu J Cancer* 2003; 39(17):2470-86.
-

40. Lee JW, Lee SJ, Lee SH, Lee JH, Huh SJ, Bae DS. Preliminary results of consolidation chemotherapy following concurrent chemoradiation after radical surgery in high-risk carcinoma of the uterine cervix. *Clin Oncol* 2005;17(6):412-7.
 41. Clinical Announcement NCI. US. Department of Health and Human Services, Public Health Service. National Institutes of Health, 1999.
 42. Fyles A, Keane TJ, Barton M, Simm J. The effect of treatment duration in the local control of cervix cancer. *Radiother Oncol* 1992; 25:273-9.
 43. Grogan M, Thomas G, Melamed I, Wong F, Pearcey R, Joseph P, *et al.* The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* 1999;86(8):1528-36.
 44. Winter III W, Maxwell L, Tian C, Sobel E, Rose G, Thomas G, *et al.* Association of hemoglobin levels with survival in cervical carcinoma patients treated with concurrent cisplatin and radiotherapy: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic Oncology* 2004;94:495-501.
 45. Logsdon M, Eifel P. FIGO III B squamous cell carcinoma of the cervix. An Analysis of prognostic factors emphasizing the balance between external beam and intracavitary radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43(4):763-75.
 46. San Martín R, Suárez E, Olfos P, Escudero P, Rojas L, Larraguibel R, *et al.* Cáncer cérvico uterino en estadio IB2: Tratamiento con radioquimioterapia concomitante y cirugía. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2003;68(6):447-57.
 47. Higgins R, Naumann W, Hall J, Haake M. Concurrent carboplatin with pelvic radiation therapy in the primary treatment of cervix cancer. *Gynecol Oncol* 2003;89:499-503.
 48. Dubay R, Rose P, O'Malley D, Shalodi A, Ludin A, Selim M. Evaluation of concurrent and adjuvant carboplatin with radiation therapy for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2004;94(1):121-4.
 49. Lorvidhaya V, Chitapanarux I, Sangruchi S, Lertsanguansinchai P, Kongthanarat Y, Tangkaratt S, *et al.* Concurrent mitomycin c., 5-fluoracil, and radiotherapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix: a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(5):1226-32.
 50. Long III H, Bundy B, Grendys E, Benda J, McMeekin S, Sorosky J, *et al.* Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005;23:4626-33.
 51. Mundt AJ, Roeske JC, Lujan AE, *et al.* Initial clinical experience with intensity-modulated whole pelvis radiation therapy in women with gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2001;82:456-63
 52. Portelance L, Chao KS, Grigsby PW, Bennet H, Low D. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) reduces small bowel, rectum and bladder doses in patients with cervical cancer receiving pelvic and para-aortic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:261-6.
 53. Mundt AJ, Lujan AE, Rotmensch J, *et al.* Intensity modulated whole pelvic radiotherapy in women with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1330-7.
 54. Brixey CJ, Roeske JC, Lujan AE, *et al.* Impact of Intensity modulated radiotherapy on acute hematologic toxicity in women with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:1388-96.
 55. Gerszten K, Colonello K, Heron DE, Lalonde RJ, Fitian ID, Comerici JT, Selvaraj RN, Varlotta JM. Feasibility of concurrent cisplatin and extended field radiation therapy (EFRT) using intensity-modulated radiotherapy (IMRT) for carcinoma of the cervix. *Gynecologic Oncology* 2006; 102(2):182-8. Epub 2006 Mar 3.
-

Documentos

CIRUGÍA BARIÁTRICA Y EMBARAZO

Hugo Salinas P.¹, Benjamín Naranjo D.¹, Jorge Rojas C.², Beatriz Retamales M.^a, Francisco Vera N.^b, Marco Sobrón B.^b

¹Departamento de Obstetricia y Ginecología, ²Departamento de Cirugía, Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

^aInterna, ^bAlumnos, Escuela de Medicina, Universidad de Chile.

RESUMEN

El número de pacientes sometidos a cirugía bariátrica ha aumentado rápidamente en el mundo. Esta revisión pretende describir la literatura publicada relativa a las deficiencias nutricionales posteriores a la cirugía bariátrica y su importancia en el embarazo.

PALABRAS CLAVES: *Embarazo, cirugía bariátrica, obesidad mórbida*

SUMMARY

The number of patients with bariatric surgery has increased quickly on the world. This revision tries to describe the published literature relative to the nutritional deficiencies due to bariatric surgery and its importance in the pregnancy.

KEY WORDS: *Pregnancy, bariatric surgery, morbid obesity*

INTRODUCCIÓN

En Chile se han producido profundas modificaciones en el perfil epidemiológico de la población. En la última década la situación nutricional se ha modificado drásticamente, con un rápido aumento en la prevalencia de la obesidad en todos los grupos étnicos (1,2). El cambio ha sido especialmente significativo en mujeres embarazadas; en sólo 15 años la prevalencia de obesidad se ha duplicado llegando cifras superiores al 30% (2,3).

En la literatura, la obesidad se ha asociado a un mayor riesgo de preeclampsia, diabetes gestacional, macrosomía fetal y cesárea (4-8), además de mayor ocurrencia de complicaciones durante el embarazo, parto y postparto (9-14).

A nivel mundial, ha ido en aumento el número de mujeres obesas en edad fértil en que se considera la cirugía bariátrica, apareciendo ciertas in-

certidumbres relacionadas con el embarazo luego de este tipo de cirugías. En nuestro país no existe una estimación del número de pacientes que se realizan esta intervención quirúrgica. No obstante, hoy en día llama la atención la presencia de un número no despreciable de pacientes embarazadas que fueron sometidas a este tipo de cirugía en el policlínico de obstetricia de nuestro hospital, motivo por el cual, hemos resuelto efectuar esta revisión para estar al tanto de la evidencia referente a las deficiencias nutricionales posteriores a la cirugía bariátrica y su potencial impacto en el embarazo.

INDICACIONES DE CIRUGÍA BARIÁTRICA

El tratamiento de primera línea para la obesidad mórbida es un programa médico que integra cambios de conducta, actividades físicas y apoyo

psicológico. Sin embargo, en muchos casos, el tratamiento médico falla en conseguir una pérdida de peso sostenida y el tratamiento quirúrgico puede ser indicado en algunos casos específicos (IMC >40 ó >35 con comorbilidad). En este sentido, se ha establecido que el único tratamiento realmente efectivo para la obesidad mórbida es la cirugía bariátrica (15). En la Tabla I se enumeran las indicaciones de esta cirugía.

TIPOS DE CIRUGÍA BARIÁTRICA

Existen varias alternativas para la intervención quirúrgica, dentro de ellas se describen principalmente tres categorías de cirugía que conllevan una pérdida de peso importante (Tabla II). La primera categoría incluye procedimientos que son restrictivos propiamente tal. Estos procedimientos inducen pérdida de peso al reducir la capacidad gástrica, limitando drásticamente la ingesta de alimentos. La segunda categoría incluye procedimientos mixtos restrictivo-malabsortivos que además de reducir la capacidad gástrica, alteran la continuidad gástrica normal e interrumpen la absorción de los nutrientes y alimentos ingeridos. La tercera categoría incluye procedimientos exclusivamente malabsortivos; estos raramente son realizados, debido al alto riesgo de serias complicaciones en el tiempo (16). Cada categoría y procedimiento tiene sus propios resultados a largo plazo y su potencial impacto en la nutrición y el embarazo. Todas estas alternativas pueden resultar en deficiencias de hierro, vitamina B12, ácido fólico y calcio.

La cirugía de malabsorción restringe tanto la ingesta de alimento como la cantidad de calorías y

Tabla I
INDICACIONES DE CIRUGÍA BARIÁTRICA (15)

- IMC >40 o >35 con comorbilidades*
- Obesidad mórbida presente por más de 5 años
- Paciente sin historia de alcoholismo y otras drogodependencias o enfermedades psiquiátricas graves
- Pacientes entre 18 y 60 años
- Existencia de una adecuada comprensión de las alteraciones producidas por la intervención y una buena posibilidad de adhesión a la estrategia propuesta

* Diabetes Mellitus tipo 2, hipertensión arterial, arterosclerosis, dislipidemia, accidente cerebrovascular, patología biliar litiásica, osteoartritis, apnea del sueño, hipoventilación alveolar, incontinencia urinaria, reflujo gastroesofágico, infertilidad, algunos cánceres (colorrectal, riñón, mama, útero), etc.

Tabla II
PRINCIPALES TÉCNICAS QUIRÚRGICAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD MÓRBIDA

<i>Técnicas</i>	<i>Cirugía</i>
1. Restrictivas:	<ul style="list-style-type: none"> - gastroplastía vertical en banda - gastroplastía vertical anillada - banda gástrica ajustable - gastroplastía vertical reforzada - gastroplastía - gastroplastía vertical sin anillo
2. Malabsortivas:	<ul style="list-style-type: none"> - by-pass yeyunoileal - switch duodenal
3. Mixtas:	<ul style="list-style-type: none"> - by-pass gástrico en Y de Roux - derivación biliopancreática (Scopinaro, Marceau, Larrad)

nutrientes que el cuerpo absorbe. En este procedimiento, la pared gástrica es engrapada en el fondo, se secciona y se anastomosa un asa de yeyuno de aproximadamente 150 cm en Y de Roux al saco gástrico remanente cerca de la unión gastroesofágica. Así, los contenidos gástricos drenan directamente en el yeyuno distal, saltando el estómago distal, duodeno y yeyuno proximal. Esta cirugía se ha asociado a déficit de absorción de hierro, vitamina B12 y deficiencias de vitaminas liposolubles, así como también, a anomalías electrolíticas (17).

Las cirugías restrictivas incluyen la gastroplastía a banda vertical y gastroplastía a banda ajustable. En la gastroplastía a banda vertical, la conservación de la continuidad gastroduodenal limita la deficiencia de micronutrientes. El bandedo gástrico ajustable produce saciedad precoz y disminuye el consumo de alimentos. Este procedimiento se realiza con mayor frecuencia por abordaje laparoscópico. Ajustes subsecuentes de la banda gástrica alteran el tamaño luminal y la cantidad de alimento consumido (18).

Cuando se consideran los beneficios del by-pass gástrico en el embarazo, la mayoría de los reportes han sido alentadores. La información disponible indica que estas mujeres tendrían menor riesgo de diabetes gestacional, síndrome hipertensivo del embarazo, macrosomía y de parto cesárea, al compararlas con las obesas que no se someten a esta cirugía (18,19).

Es fundamental para el obstetra comprender las diferencias de cada procedimiento de manera

de poder ofrecer los mejores cuidados y evitar las potenciales complicaciones. Dentro de los procedimientos quirúrgicos realizables, tres son los más comúnmente realizados y se presentan en la Figura 1.

DEFICIENCIAS NUTRICIONALES PRODUCIDAS POR LA CIRUGÍA BARIÁTRICA

Muchos pacientes obesos ya presentan deficiencias nutricionales clínicas o subclínicas antes de la cirugía, ya sean de vitamina D, folatos y vitamina B12. Por esta razón, deberían ser evaluados los niveles séricos de vitaminas y minerales antes de la cirugía, para evitar o minimizar las complicaciones nutricionales en el período postquirúrgico.

Conceptualmente, las deficiencias nutricionales específicas son menos frecuentes en los procedimientos restrictivos que en los malabsortivos (20,21). No obstante, en los pacientes sometidos a cirugías restrictivas se observan frecuentemente la conducta de menor ingesta, la intolerancia a la comida y restricción de alimentos (22,23). Indudablemente, se hacen necesarios seguimientos a largo plazo para prevenir o detectar deficiencias nutricionales en esos pacientes.

Los procedimientos malabsortivos son los que más se relacionan con desórdenes nutricionales. Generalmente, los procedimientos más agresivos conducen a una mayor incidencia de deficiencias nutricionales (24,25).

Los principales nutrientes afectados por la cirugía son las proteínas, vitamina B12 y folatos, hierro y calcio. Por este motivo, debería incorporarse una exploración cuidadosa y regular de estos nutrientes una vez que sus deficiencias limiten la calidad de vida.

Déficit calórico-proteico

El objetivo de la cirugía bariátrica es la restricción de la disponibilidad de energía exógena. Déficit calóricos suceden como consecuencia de una baja ingesta de alimento, intolerancia por algunos alimentos (principalmente de carne y lácteos) o malabsorción de nutrientes (principalmente lípidos y proteínas). La razón entre pérdida de masa grasa y libre de grasa es alrededor de 4:1 en las técnicas restrictivas (20,26,27).

En algunos estudios la derivación biliopancreática aparece como causante de severas deficiencias calórico-proteicas (28,29), mientras que en otros, se describen bajas incidencias (30,31).

Hierro

Su déficit es común luego de una cirugía de by-pass gástrico y se relaciona parcialmente con una menor ingesta de adecuadas cantidades de carne y otros alimentos ricos en este oligoelemento. Además, los cambios anatómicos producidos por la cirugía previenen que los alimentos que lo contienen se expongan al ambiente ácido del

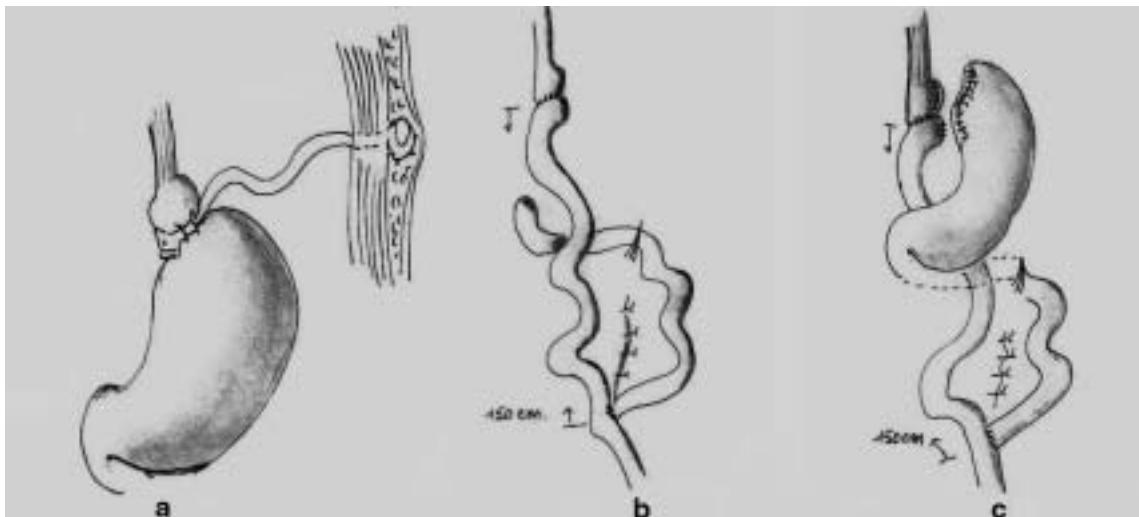


Figura 1. Procedimientos quirúrgicos de cirugía bariátrica más frecuentemente realizados en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile. a) Banda gástrica ajustable, b) By-pass gástrico en Y de Roux con sección gástrica, c) By-pass gástrico en Y de Roux sin sección gástrica. (Dibujos del Dr. Jorge Rojas C.).

estómago, requerido para su liberación desde la fuente proteica. A su vez, la acidez gástrica es esencial para la reducción de su forma férrica a ferrosa, que es necesaria para su absorción. Aunque al saltar el paso por el duodeno y el yeyuno proximal, se excluye el sitio primario para su absorción, algo de este se absorberá en el yeyuno distal. Se recomienda, luego de un by-pass gástrico que se adicione 40 a 65 mg de sal ferrosa como suplemento diario. Sin embargo, individuos con una deficiencia preexistente o aquellos que sufrieron pérdidas sanguíneas, pueden requerir dosis más altas para mantener niveles adecuados (32). Mujeres sometidas a procedimientos puramente restrictivos, en los que la continuidad del tubo digestivo no se interrumpe, generalmente no sufren deficiencias de hierro ni se requiere suplementación de rutina (33).

Vitamina B12

La deficiencia de cobalamina, aunque menos común que la de hierro, ocurre en forma importante luego de un by-pass gástrico a no ser que se administren suplementos. El flujo digestivo normal permite que los alimentos sean degradados por el ácido gástrico para liberar vitamina B12 desde su fuente alimenticia. Entonces, la vitamina B12 no ligada se ensambla a ligandos R, que son glicoproteínas que se encuentran en las secreciones digestivas. Estos son degradados normalmente en el duodeno por proteasas pancreáticas, que permiten que la vitamina B12 liberada se combine con factor intrínseco (FI).

El FI es producido por las células parietales situadas en el fondo del estómago. Este complejo FI/B12 está en definitiva listo para ser absorbido en el íleon distal. Sin embargo, luego de una cirugía de by-pass gástrico, la ausencia de un ambiente ácido no sólo evita la liberación de vitamina B12 de los alimentos, sino que también, inhibe la unión y subsecuente liberación entre cobalamina y ligandos R. Una reducción en la disponibilidad de FI combinada con la una menor presencia de la vitamina B12 no ligada previene la formación del complejo FI/B12, dando como resultado la malaabsorción y la subsecuente deficiencia de cobalamina (32). Las mujeres sometidas a esta cirugía que presentan deficiencia de vitamina B12 a menudo presentan además niveles séricos elevados de homocisteína. La necesidad vital de niveles adecuados de vitamina B12 en la degradación de la homocisteína y la relación entre hiperhomocistinemia y anormalidades cardiovasculares

y neurológicas refuerza la necesidad de suplementación a largo plazo luego de una cirugía bariátrica (34,35). Dosis diarias de 350 ug de vitamina B12 en la forma cristalina son generalmente suficientes para mantener niveles séricos adecuados de cobalamina que normalizarán la homocisteína sérica. En los casos en que la suplementación oral no es adecuada, la terapia parenteral mensual puede ser la alternativa (32,35).

Folatos

Los folatos (ácido fólico, vitamina B9, folacina, y ácido tetrahidrofólico) son esenciales para la producción de hemoglobina y la regulación del desarrollo neuronal en el embrión y el feto en crecimiento (36,37). Después de la cirugía de by-pass gástrico, los alimentos ricos en ácido fólico saltan el duodeno, que es el sitio primario para su absorción. Sin embargo, ocurren ciertas adaptaciones del organismo que permiten que pequeñas cantidades de ácido fólico sean absorbidas del intestino delgado inferior (16). La suplementación prenatal con vitaminas que contienen 1 mg de ácido fólico antes y durante del embarazo es generalmente suficiente para mantener los niveles adecuados y reducir el riesgo para defectos del tubo neural en el feto en desarrollo (32). La deficiencia crónica de folato o de vitamina B12 puede conducir a anemia megaloblástica. Dado que estas vitaminas son necesarias para la maduración de los glóbulos rojos, una deficiencia de cualquiera de las dos puede dar lugar a la liberación de glóbulos rojos inmaduros (o reticulocitos) al flujo sanguíneo circulante. Generalmente, con la suplementación de vitamina B se observa una mejoría rápida. Cuando la anemia persiste, la presencia de esta condición debe ser considerada después de cirugía de by-pass gástrico (37).

Calcio y vitamina D

La deficiencia de calcio producida por una cirugía de by-pass gástrico es frecuente y puede resultar de una ingesta inadecuada o de malaabsorción. Normalmente, el calcio junto con la vitamina D como mediador, se absorbe en el duodeno. Luego de un by-pass gástrico, se evita este sitio de absorción y los pacientes con esta cirugía, absorben el calcio a través de difusión pasiva a lo largo del remanente de intestino delgado, mecanismo que es dependiente del aumento de ingesta de alimentos (32). Debido a las propiedades del metabolismo óseo, la medición del calcio sérico puede no

revelar exactamente el déficit de estos nutrientes. Las fracturas óseas pueden ser la primera señal de deficiencia de calcio. Hay que tener cuidado de prescribir el calcio en la forma de citrato, pues no requiere un ambiente ácido para ser degradado y ser absorbido. El suplemento diario con 1200 a 1500 mg de citrato de calcio con vitamina D se recomienda para que los pacientes operados prevengan la deficiencia (16). La Tabla III (16,32) resume los suplementos recomendados de vitamina y minerales para los pacientes portadores de by-pass gástrico.

Tiamina

Una de las principales funciones de la tiamina es su participación en el metabolismo de los carbohidratos. Su absorción ocurre en todo el duodeno, principalmente en el entorno ácido del duodeno proximal. La deficiencia ocurre por la combinación de una reducción de la producción de ácido por el estómago, restricción de ingesta dietaria y episodios frecuentes de vómitos (38,39,40). Altos ingresos de carbohidratos podrían precipitar síntomas clínicos en pacientes con depósitos bajos de tiamina (41,42).

Conforme a que la ingesta de productos multivitamínicos puede prevenir deficiencias de tiamina en la mayoría de los casos, la administración de 50-100 mg de tiamina debiera corregir la deficiencia en los casos en que se sospecha. En pacientes con hiperemesis, la administración de tiamina 6 semanas post cirugía debería prevenir la deficiencia (41,42).

Otras deficiencias de vitaminas liposolubles y minerales

Se han descrito otras deficiencias de vitaminas liposolubles y minerales (vitamina E, A, K y Zinc) (43-50), especialmente posterior a una derivación biliopancreática. Basado en sus resultados, se recomienda un control sérico de vitaminas liposolubles antes y de manera regular post derivación biliopancreática.

CONCLUSIÓN

Las complicaciones nutricionales son comunes después de una cirugía bariátrica. Dependiendo del tipo de cirugía se producen predominantemente uno y/u otro tipo de deficiencia. Durante el embarazo y como consecuencia de las deficiencias nutricionales, la madre y el feto en desarrollo

Tabla III
RESUMEN DE RECOMENDACIONES DE SUPLEMENTO NUTRICIONAL

<i>Suplemento</i>	<i>Dosis</i>
Ácido fólico	1 mg (en vitaminas prenatales)
Vitamina B12	350-500 ug/día(forma cristalina)
Calcio	1200-1500 mg (como citrato)
Sulfato o gluconato ferroso	325-650 mg/día (40-65 mg)
Vitamina D	50,000 unidades/día
Proteínas	40-100 mg/día

pueden presentar serias complicaciones a corto y largo plazo. El seguimiento postoperatorio habitual con suplemento de vitaminas y minerales previo a la ocurrencia de un embarazo sería lo ideal. No obstante, dado que algunas embarazadas se pierden del seguimiento, durante el primer control prenatal, es responsabilidad del obstetra prestar atención y realizar la prevención y tratamiento de las deficiencias nutricionales, además de educar a las pacientes sobre los riesgos potenciales que pueden ocurrir en el embarazo.

Luego de una cirugía bariátrica, se recomienda que todas las mujeres embarazadas se suplementen con vitaminas y minerales prenatales en forma diaria considerando los factores individuales de cada una de ellas. Según la evidencia disponible en la literatura, un control y manejo adecuado de las gestantes que fueron sometidas a cirugía bariátrica, parece ser el factor fundamental para lograr los mejores resultados obstétricos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Albala C, Vio F, Kain J, Uauy R. Nutrition transition in Chile: determinants and consequences. *Public Health Nutr* 2002;5:123-8.
2. Uauy R, Atalah E, Kain J. The nutritional transition: new nutritional influences on child growth. In: *Nutrition and growth*. Martorell R, Haschke F. (eds). Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 200;305-28.
3. Mardones F. Evolución de la antropometría materna y del peso de nacimiento en Chile, 1987-2000. *Rev Chil Nutr* 2003;30:122-31.
4. Weiss JL, Malone FD, Emig D, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate-a population-based screening study. *FASTER Research Consortium. Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1091-7.
5. Baeten JM, Bukusi EA, Lambe M. Pregnancy complications and outcomes among overweight and

- obese nulliparous women. *Am J Public Health* 2001;91:436-40.
6. Young TK, Woodmansee B. Factors that associated with cesarean delivery in a large private practice: the importance of prepregnancy body mass index and weight gain. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:312-8.
 7. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW, et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287.213 pregnancies in London. *In J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1175-82.
 8. Cedergren MI. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2004;103:219-24.
 9. Brockelsby J, Dresner M. Obesity and pregnancy. *Curr Anaest Crit Care* 2006. In Press. DOI:10.1016/j.cacc.2006.02.010.
 10. Perlow JH, Morgan MA. Massive maternal obesity and perioperative cesarean morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:560-5.
 11. Myles TD, Gooch J, Santolaya J. Obesity as an independent risk factor for infectious morbidity in patients who undergo cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2002;100:959-64.
 12. Kabiru W, Raynor BD. Obstetric outcomes associated with increase in BMI category during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:928-32.
 13. Robinson HE, O'Connell CM, Joseph KS, McLeod NL. Maternal outcomes in pregnancies complicated by obesity. *Obstet Gynecol* 2005;106(6):1357-64.
 14. Robinovitch J, Rubio E, Sáez J, Ramírez M. Influencia del peso corporal en el embarazo y resultado perinatal. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1995;60:151-67.
 15. NIH. Consensus development conference panel. Gastrointestinal surgery for sever obesity. *Ann Intern Med* 1991;115:956-61.
 16. Elliot K. Nutritional considerations alter bariatric surgery. *Crit Care Nurs Q* 2003;26:133-8.
 17. Gurewithsch ED, Smith-Levitin M, Mack J. Pregnancy following gastric bypass surgery for morbid obesity. *Obstet Gynecol* 1996;88:658-61.
 18. Martin LF, Finigan KM, Nolan TE. Pregnancy after adjustable gastric banding. *Obstet Gynecol* 2000;95:927-30.
 19. Richards DS, Miller DK, Goodman GN. Pregnancy after gastric bypass for morbid obesity. *J Reprod Med* 1987;32:172-6.
 20. Giusti V, Suter M, Heraief E, et al. Effects of laparoscopic gastric banding on body composition, metabolic profile and nutritional status of obese women: 12-months follow-up. *Obes Surg* 2004;14:239-345.
 21. Chapman AE, Kiroff G, Game P, et al. Laparoscopic adjustable gastric banding in the treatment of obesity: a systematic literature review. *Surgery* 2004;135(3):326-51.
 22. Shai I, Henkin Y, Weitzman S, Levi I. Long-term dietary changes after vertical banded gastroplasty: is the trade-off favorable? *Obes Surg* 2002;12:805-11.
 23. Kriwanek S, Blauensteiner W, Lebisch E, et al. Dietary changes after vertical banded gastroplasty. *Obes Surg* 2000;10:37-40.
 24. Brolin RE, Leung M. Survey of vitamin and mineral supplementation after gastric bypass and biliopancreatic diversion for morbid obesity. *Obes Surg* 1999;9:150-4.
 25. Marcason W. What are the dietary guidelines following bariatric surgery? *J Am Diet Assoc* 2004;104:487-8.
 26. Strauss BJ, Marks SJ, Growcott JP, Stroud DB, Lo CS, Dixon JB, et al. Body composition changes following laparoscopic gastric banding for morbid obesity. *Acta Diabetol* 2003;40 (Suppl 1):S266-S269.
 27. Moize V, Geliebter A, Gluck ME, et al. Obese patients have inadequate protein intake related to protein intolerance up to 1 year following Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2003;13:23-8.
 28. Sugeran HJ. Bariatric surgery for severe obesity. *J Assoc Acad Minor Phys* 2001;12:129-36.
 29. Benedetti G, Mingrone G, Marcocchia S, et al. Body composition and energy expenditure after weight loss following bariatric surgery. *J Am Coll Nutr* 2000;19:270-4.
 30. Totte E, Hendrickx L, van Hee R. Biliopancreatic diversion for treatment of morbid obesity: experience in 180 consecutive cases. *Obes Surg* 1999;9:161-5.
 31. Scopinaro N, Adami GF, Marinari GM, et al. Biliopancreatic diversion. *World J Surg* 1998;22:936-46.
 32. Kushner R. Managing the obese patient after bariatric surgery: a case report of severe malnutrition and review of the literature. *JPEN J Parenter Enteral Nutri* 2000;24:126-32.
 33. Dixon JB, Dixon ME, Obrien PE. Pregnancy after lapband surgery: management of the band to achieve healthy weight outcomes. *Obes Surg* 2001;11:59-65.
 34. Dixon JB, Dixon ME, Obrien PE. Pregnancy after lapband surgery: management of the band to achieve healthy weight outcomes. *Obes Surg* 2001;11:59-65.
 35. Sumner AE, Chin MM, Abraham JL, et al. Elevated methylmalonic acid and total homocysteine levels show high prevalence of vitamin B12 deficiency after gastric surgery. *Ann Intern Med* 1996;124:469-76.
 36. Picciano MF. Pregnancy and lactation: physiological adjustments, nutritional requirements and the role of dietary supplements. *J Nutr* 2003; 133(6):1997S-2002S.
 37. Chandra J, Jain V, Narayan S, et al. Folate and cobalamin deficiency in megaloblastic anemia in children. *Indian Pediatr* 2002;39:453-57.
 38. Loh Y, Watson WD, Verma A, et al. Acute Wernicke's encephalopathy following bariatric surgery: clinical course and MRI correlation. *Obes Surg* 2004;14:129-32.
 39. Coskun H, Bozboru A, Ogunc G, Peker Y. Adjustable
-

- gastric banding in a multicenter study in Turkey. *Obes Surg* 2003;13:294-6.
40. Houdent C, Verger N, Courtois H, *et al.* Wernicke's encephalopathy after vertical banded gastroplasty for morbid obesity. *Rev Med Interne* 2003;24:476-7.
 41. Sola E, Morillas C, Garzon S, *et al.* Rapid onset of Wernicke's encephalopathy following gastric restrictive surgery. *Obes Surg* 2003;13:661-2.
 42. Chaves LC, Faintuch J, Kahwage S, Alencar Fde A. A cluster of polyneuropathy and Wernicke-Korsakoff syndrome in a bariatric unit. *Obes Surg* 2002;12:328-34.
 43. Scopinaro N, Marinari GM, Pretolesi F, *et al.* Energy and nitrogen absorption after biliopancreatic diversion. *Obes Surg* 2000;10:436-41.
 44. Trostler N, Mann A, Zilberbush N, *et al.* Nutrient intake following vertical banded gastroplasty or gastric bypass. *Obes Surg* 1995;5:403-10.
 45. Vazquez C, Morejon E, Munoz C, *et al.* Nutritional effect of bariatric surgery with Scopinaro operation. Analysis of 40 cases. *Nutr Hosp* 2003;18:189-93.
 46. Kisakol G, Guney E, Bayraktar F, *et al.* Effect of surgical weight loss on free radical and antioxidant balance: a preliminary report. *Obes Surg* 2002;12:795-801.
 47. Spits Y, De Laey JJ, Leroy BP. Rapid recovery of night blindness due to obesity surgery after vitamin A repletion therapy. *Br J Ophthalmol* 2004;88:583-5.
 48. Hatizifotis M, Dolan K, Newbury L, Fielding G. Symptomatic vitamin A deficiency following biliopancreatic diversion. *Obes Surg* 2003;13:655-7.
 49. Quaranta L, Nascimbeni G, Semeraro F, Quaranta CA. Severe corneconjunctival xerosis after biliopancreatic bypass for obesity (Scopinaro's operation). *Am J Ophthalmol* 1994;118:817-8.
 50. Huerta S, Rogers LM, Li Z, *et al.* Vitamin A deficiency in a newborn resulting from maternal hypovitaminosis A after biliopancreatic diversion for the treatment of morbid obesity. *Am J Clin Nutr* 2002;76:426-9.
-

Documentos

HISTERECTOMÍA: UNA MIRADA DESDE EL SUELO PÉLVICO

Vicente Solà D.¹, Paolo Ricci A.¹, Jack Pardo S.¹, Enrique Guiloff F.¹

¹Unidad de Ginecología, Departamento de Ginecología y Obstetricia, Clínica Las Condes.

RESUMEN

La histerectomía constituye la segunda cirugía más efectuada en mujeres en edad fértil. Por esto cada día más ginecólogos se interesan en buscar técnicas de menor invasión. Dentro de este concepto y con el objetivo de preservar la indemnidad del suelo pélvico, muchos hemos propuesto la histerectomía supracervical por laparoscopia, como una de las técnicas quirúrgicas que más auge debiera tener. Se trata de una cirugía con menor número de complicaciones tanto intra como postoperatorias, menor estadía hospitalaria y mejor recuperación. En aquellas pacientes que no cumplen los requisitos para una histerectomía supracervical por laparoscopia, la vía vaginal es la mejor alternativa al compararla con la abdominal. Sin embargo, proponemos que debiera realizarse agregando puntos de McCall para prevenir prolapso futuros; para asegurar la indemnidad ureteral debemos realizar una cistoscopia intraoperatoria con índigo carmín.

PALABRAS CLAVES: *Histerectomía, histerectomía supracervical laparoscópica, suelo pelviano, cirugía mínimamente invasiva*

SUMMARY

Hysterectomy is the second most frequent surgical procedure performed on women of reproductive age. For this reason every day more gynecologists are interested in performing minimally invasive techniques. In this concept and with the objective to preserve the pelvic floor, we propose that the laparoscopic supracervical hysterectomy is a surgical technique that should be utilized much more often, being characterized by markedly lower intra or post-operative complications, shorter operative and recovery room time and overall reduction in hospital stay. In patients who do not fulfill the requirements previously for a laparoscopic supracervical hysterectomy, the vaginal via is the best alternative. Even more, we think that McCall technique must accompany laparoscopic supracervical hysterectomy always in order to prevent future vaginal cuff prolapses; in addition, urethral indemnity must be checked with an intraoperative cystoscopy with indigo carmin.

KEY WORDS: *Hysterectomy, laparoscopic supracervical hysterectomy, pelvic floor, minimal invasive surgery*

INTRODUCCIÓN

El suelo pélvico (SP) debe entenderse como una unidad anatómica y funcional de gran complejidad. Está constituido por músculos, ligamentos,

tejido conectivo y nervios, que en conjunto otorgan un soporte adecuado y un control dinámico del útero, vagina, vejiga, uretra, recto y ano (1).

La función del SP como unidad puede verse afectada al comprometerse cualquiera de las es-

estructuras que lo componen. Este daño se expresará en el desarrollo de patologías como: incontinencia urinaria, incontinencia fecal o gases, líquidos o sólidos, dolor pélvico crónico, disfunción sexual (alteración y disconfort coital), dificultad evacuatoria de heces y gases, y prolapso genital. Estas patologías pueden presentarse en forma aislada o asociadas entre sí, dependiendo del grado de severidad y de lo avanzado del daño.

Al revisar los factores etiológicos de la disfunción del SP, podemos separarlos en predisponentes, promotores, descompensadores e incitadores, dependiendo en qué momento de la vida de la paciente actúan y con qué resultado. El antecedente de cirugía vaginal y la histerectomía total se encuentran entre los factores que pueden alterar la indemnidad del suelo pélvico, provocando el desarrollo de la patología ya descrita.

No debemos olvidar que la histerectomía en frecuencia, es la segunda cirugía ginecológica después de la cesárea en mujeres en edad reproductiva (2). En Estados Unidos se estima en 650.000 histerectomías cada año (3). La mayor cantidad de histerectomías se encuentra en el grupo etario de 40 a 44 años. Si se considera el grupo entre los 45 y 54 años, la frecuencia de esta cirugía aumentó desde 8,9 por 1000 en 1994 a 10 por 1000 en 1999 (2). En EEUU un tercio de las mujeres a los 60 años han sido sometidas a una histerectomía (4) y el 60% se realiza por vía abdominal (5). Una revisión publicada en 2003 demostró que la principal causa por la que ginecólogos continúan indicando principalmente la histerectomía total abdominal, es que se sienten más seguros con esta técnica y/o la conocen mejor, y en segundo lugar creen que es necesario remover el cuello por el riesgo futuro de cáncer (6). Estos datos nos deben llevar a revisar con especial atención las indicaciones y los resultados tanto intra como postoperatorios de esta cirugía. Ya que la histerectomía continuará siendo necesaria, el interés debe aumentar en realizar cirugías menos invasivas y una buena oportunidad para ello es desarrollando técnicas laparoscópicas (7), que permitan agregar las ventajas propias de esta técnica (menos sangrado intraoperatorio, estadía hospitalaria menor, menos morbilidad y rápido retorno a actividades previas) (8).

Entonces, ya que la histerectomía total es una cirugía que puede provocar el daño de los nervios pélvicos y de las estructuras de soporte (9), la búsqueda de la técnica más adecuada, debe necesariamente considerar que permita además, preservar la indemnidad del SP.

La histerectomía supracervical laparoscópica reúne estas necesidades, ya que incorpora los beneficios de la laparoscopia, entre lo que se encuentra la menor invasión, y por otro lado permite al dejar el cuello uterino, preservar la indemnidad del SP.

Al revisar el interés de médicos por la histerectomía supracervical laparoscópica, un estudio publicado por Esdaile y cols (10) en que preguntaba a ginecólogos oncólogos, demostró que frente a patología benigna uterina un 88% de los especialistas británicos encuestados prefería la supracervical, versus el 55% de los estadounidenses. Lo que demuestra el creciente interés en esta técnica. Al preguntar a las mujeres que trabajaban en estos hospitales, el 72% respondió que preferiría para sí misma la histerectomía supracervical laparoscópica. Ellos concluyen que pacientes y ginecólogos apoyan la idea que la histerectomía supracervical debe reemplazar a la total en patología benigna del útero.

TIPOS DE HISTERECTOMÍAS

En la actualidad podemos abordar la histerectomía con un mayor número de opciones, cada una con diferentes ventajas y limitaciones: histerectomía abdominal total (HAT), histerectomía vaginal (HV), histerectomía total laparoscópica (HL), histerectomía vaginal asistida por laparoscopia (HVAL), histerectomía supracervical laparoscópica (HSL).

La histerectomía abdominal total permite al cirujano palpar los órganos pélvicos directamente. Sin embargo, puede aumentar la formación de adherencias y generalmente produce mayor dolor durante el postoperatorio. Además deja cicatriz en la pared abdominal. No necesariamente se obtiene una mejor visión de la cavidad abdominopélvica en algunas situaciones y patologías. En las grandes series se describe entre 9 y 41% de complicaciones (11-15). Si comparamos la técnica total con la subtotal por vía abdominal, esta última tienen una recuperación más rápida, estadía hospitalaria más corta y una menor posibilidad de complicaciones (13).

La histerectomía vaginal permite abrir con facilidad el fondo de saco útero-vesical y el fondo de saco de Douglas. Además facilita la sección de los ligamentos úterosacros y cardinales, así como de ambas arterias uterinas. Las complicaciones fluctúan entre 7 y 8% (16-18).

La histerectomía total laparoscópica permite y facilita el diagnóstico y tratamiento de patologías

como endometriosis y adherencias. Facilita la remoción ovárica, la sección del ligamento ancho, la identificación de los uréteres, y permite realizar una hemostasia prolija. Las complicaciones fluctúan en alrededor de un 10% (19,20).

La histerectomía vaginal asistida por laparoscopia permite conjugar las bondades de la histerectomía laparoscópica y la histerectomía vaginal, con complicaciones que llegan a un 5% aproximadamente (21,22).

La histerectomía supracervical laparoscópica surge a partir de 1989 (23). Permite y facilita lo mismo que la histerectomía total laparoscópica, pero una de las principales ventajas es que mantiene la indemnidad del SP. Además permite acortar los tiempos operatorios, es un procedimiento mínimamente invasivo y se asocia a menos pérdida de la función sexual, menos posibilidad de complicaciones y menos lesiones y síntomas urinarios (24-27).

Para indicarla se requiere como condición que: el SP se encuentre indemne, ausencia de prolapso genital, ausencia de dolor pélvico y/o de dispareunia, citología de Papanicolau normal, relativa seguridad de control y seguimiento a futuro, patología benigna del cuerpo uterino y/o de los anexos (26).

Las ventajas comparativas (24-30) de la histerectomía supracervical laparoscópica, podemos acotarlas a lo siguiente:

- Es una cirugía que se inserta muy bien en el concepto de menor invasión al compararla con las otras histerectomías.
- Ha demostrado ser una técnica simple y segura.
- Produce menos dolor postoperatorio que otras histerectomías.
- Menor posibilidad de complicaciones (uréter, vejiga y recto).
- Alta médica precoz (9-24 horas).
- Permite operar pacientes con múltiples cicatrices de cesárea.
- No afecta a los ligamentos útero-sacros, ni cardinales, pilares fundamentales en el sostén y función del SP y órganos pelvianos (vejiga, cérvix, vagina superior y recto).
- Mínima pérdida de sangre.
- El tiempo operatorio oscila entre 25 y 60 minutos.
- No queda cicatriz vaginal y las abdominales (entrada de trocares) son mínimas.
- Permite una rápida reinsertión laboral (en promedio entre los 7 y 10 días postoperatorios).
- Reinicio de actividad sexual a los 15 días del postoperatorio.

- Sin complicaciones de cúpula vaginal.
- No produce dispareunia.
- Previene la incontinencia urinaria de esfuerzos, prolapso de cúpula vaginal y el enterocele.

Las desventajas de la histerectomía supracervical laparoscópica es el riesgo de futuras lesiones cervicales, eventual sangrado vaginal cíclico y posibles costos adicionales al procedimiento quirúrgico (31).

El ACOG (American Collage of Obstetricians and Gynecologist) ha sugerido que la HAT debe reducirse a un 30% o menos de las indicaciones, para disminuir la morbilidad asociada a esta técnica quirúrgica (32).

ANÁLISIS CON PERSPECTIVA HISTÓRICA

Las primeras histerectomías descritas en la literatura eran supracervicales, recién en 1929 se reporta la primera total (33). Sólo después de la Segunda Guerra Mundial (1945) se comienza a expandir el uso de la técnica total. Contribuyeron en esto, una serie de descubrimientos, entre los que se cuentan los antibióticos como la Penicilina en 1943; el avance en el campo de la anestesia con la administración de agentes inhaladores; el desarrollo de los bancos de sangre y técnicas de transfusión. Todos estos factores posibilitaban una cirugía de mayor tiempo operatorio y de mayor extensión.

Por otro lado, un rol especialmente relevante tuvo el aumento de la mortalidad por cáncer cérvico uterino (CaCu). Lo que aparentemente justificaba realizar una histerectomía total, evitando dejar un cuello uterino que más tarde podría desarrollar esta neoplasia maligna. Entonces surge la pregunta ¿la histerectomía total reduce realmente la mortalidad derivada del CaCu? Para responder debemos analizar los siguientes datos:

a) Entre 1943 y 1958 la mortalidad por cáncer cérvico uterino se mantuvo prácticamente estable, a pesar del incremento de la utilización de la técnica de histerectomía abdominal total en desmedro de la supracervical (25).

b) A partir de 1958 y como resultado de la introducción de la técnica de citología de Papanicolau, se observa un continuo descenso de la mortalidad por CaCu (32,34-36).

Por lo tanto, no contamos con evidencia científica que soporte la aseveración que la histerectomía total reduce la mortalidad derivada de CaCu. En cambio, sí se cuenta con evidencia sustancial que apoya la aseveración que "la introducción de la citología de Papanicolau permitió una disminu-

ción continua de la mortalidad provocada por este cáncer" (34-36).

Ha sido demostrado que el riesgo de desarrollar cáncer de la cúpula vaginal después de una histerectomía total es de un 0,13% (37), que es prácticamente el mismo de desarrollar cáncer cervicouterino del muñón cervical post histerectomía supracervical, que es de un 0,11% (25-28,38-40). Además, es posible prevenir en estas pacientes con histerectomía subtotal la aparición de CaCu futuro, con el mismo método del resto de las mujeres, la aplicación masiva de citología de Papanicolaou. Es decir, se debe mantener los controles con Papanicolaou igual que en aquella paciente con útero. Y no debemos olvidar que en general el desarrollo de un CaCu suele ser lento (tardando años e incluso décadas) (41). Por último, el hallazgo de lesiones precursoras o premalignas como las neoplasias intraepiteliales (NIE), permiten entregar una oportunidad de tratamiento simple, como es la crioterapia, cono leep y terapia láser, disminuyendo la posibilidad de un CaCu futuro (25,26).

Si continuamos con el análisis histórico, Reich y cols (19) en 1994, proponen la utilización de la técnica de histerectomía vaginal asistida por laparoscopia, para reducir la mayor morbimortalidad de la vía abdominal al compararla con la vaginal. En aquellos años se realizaba la HAT respecto a HV en proporción de 3 a 1. Durante 2002, Fahrquar y Steiner demostraron una disminución relativa de la HV, un incremento de la HVLA y una estabilización de la HAT (4).

Si analizamos a la luz de los conocimientos actuales, ¿qué condiciones debiéramos exigirle a una nueva técnica de histerectomía?, estas son:

- Eliminar la patología que motivó la histerectomía.
- Disminuir o al menos mantener la morbilidad al compararla con la HV.
- Ser una técnica simple de realizar.
- Tener buena relación costo/efectividad.

Con estas consideraciones generales, analicemos como se comporta la histerectomía supracervical laparoscópica. Respecto a la patología uterina a tratar, la contraindicación formal es el cáncer cérvico uterino y el cáncer de endometrio.

El simple análisis de la histerectomía total abdominal versus la supracervical por esta misma vía, nos muestra que esta última tiene menos pérdida sanguínea, es más segura, rápida y conveniente (42). Por lo tanto resultan evidentes los mayores beneficios si además la realizamos por vía laparoscópica, permitiendo entregar beneficios

de una cirugía aún de menor invasión. El desarrollo tecnológico actual, nos permite contar con instrumentos cada vez más precisos y "amigables", constituyendo un factor más que ha facilitado la aplicación de estas técnicas operatorias. Durante la realización de histerectomía supracervical laparoscópica podemos acceder a otros órganos abdomino-pélvicos, lo que nos permite asociar procedimientos quirúrgicos durante el mismo acto quirúrgico (endometriosis, plicatura de Nissen, colecistectomía, herniorrafia e incluso apendicectomía), marcando otra diferencia en desmedro de la vía vaginal.

Si analizamos desde el punto de vista de costo/efectividad, con la instrumentación actual cada vez más simple de usar, el tiempo operatorio se reduce en forma importante, siendo comparable e incluso a veces menor que la HV. La estadía hospitalaria es posible reducirla a 9-24 horas como promedio. Raramente se produce alguna complicación que requiere transfusión, conversión a laparotomía, o cirugía de mayor envergadura que significan una mayor estadía hospitalaria. Como consecuencia directa, el retorno laboral se consigue generalmente entre los 7 y 10 días.

Un gran número de estudios concluyen que la histerectomía supracervical laparoscópica posee menor morbilidad operatoria, rápido retorno a la actividad física previa y menor pérdida sanguínea, al compararla con las otras técnicas de histerectomía (24-26,29,30,42-45) e incluso como publica Zuppi y cols (37) y Jenkins (46) al cotejarla con la ablación endometrial con resectoscopio.

Un punto de continua controversia respecto a la histerectomía supracervical, además del CaCu ya analizado, es la sexualidad. Al respecto, Kilku y cols (47,48) en 1983 concluyen que al no quedar cicatriz ni acortar la vagina, no hay probabilidad de desarrollar dispareunia posterior a diferencia de las otras técnicas que remueven el cuello. Por otro lado, frecuentemente escuchamos a quienes sostienen que el cérvix puede constituir una zona de estimulación erógena, señalando un posible desmedro al retirarlo en la histerectomía. Un estudio publicado por Kuppermann y cols (49) durante 2005 no logró encontrar diferencias en la función sexual entre un grupo de pacientes sometidas a histerectomía supracervical laparoscópica al compararla con otras sometidas a HAT. El cuello no parece constituir una zona de estimulación erógena para la mujer, por lo que su permanencia no entrega beneficios desde el punto de vista sexual al permanecer in situ (50,51), sin embargo en aquellas mujeres que desean evitar su remoción,

esta técnica quirúrgica será una buena opción. Por otro lado, el reinicio de la actividad sexual es mucho más precoz en la histerectomía supracervical laparoscópica si la comparamos con las otras técnicas (47,48), al preservar la indemnidad de la vagina. Nosotros autorizamos a nuestras pacientes sometidas a esta técnica a iniciar la actividad sexual a partir de los 15 días postoperatorios.

La permanencia de un posible sangrado cíclico después de histerectomía supracervical laparoscópica, aunque en baja frecuencia, continúa siendo uno de los principales efectos no deseados después de esta cirugía (22,52,53). Esto puede evitarse logrando un buen nivel de corte en la inserción de los ligamentos útero-sacros, es decir dejando realmente sólo el cuello, de esta forma se evita que persista endometrio funcional (54). Esto creemos, disminuye al avanzar en la curva de aprendizaje del operador.

En nuestra experiencia, el análisis preliminar de 86 histerectomías supracervical laparoscópica, realizadas entre enero del 2001 y mayo del 2006 (técnica con 2 punciones auxiliares de 5 mm), las primeras realizadas con energía bipolar y tijera, y actualmente realizando en una experiencia paralela y comparativa utilizando ultrasonido (Harmonic Ace) (55) o radiofrecuencia (Gyrus) (56). El nivel de referencia para escindir el cérvix es el nacimiento de los ligamentos útero-sacros. Se puede seccionar con tijeras, con energía monopolar, bipolar o asa loop (57). Por lo general, no es necesario descender la vejiga en su unión con el útero, incluso en casos con antecedente de cesáreas. La extracción de la pieza operatoria la realizamos después de reducir el útero con un morcelador eléctrico (58,59) que se introduce por una de las dos punciones auxiliares, previa ampliación de 5 a 10 mm de una de ellas. Finalmente, revisamos la hemostasia en forma prolija y no realizamos peritonización. De los 86 casos, sólo 4 han presentado sangrado después de la cirugía, 2 casos cíclico y 2 no cíclico. Sin embargo se trata de episodios en los que no fue necesario realizar otro procedimiento agregado para dar solución a esta complicación, ya que fueron autolimitados. En el caso de los no cíclicos, uno duró 30 días y el otro 45, escasos en cantidad. En los dos cíclicos, uno fue por 6 meses y el otro por 4 meses, también ambos en cantidad escasa y autolimitados. El alta médica de la clínica (definida cuando los cuidados médicos ya no son necesarios) la damos entre las 12 y 24 horas, y el retorno a las actividades diarias la autorizamos entre 7 y 15 días.

Podemos sostener entonces, con toda la infor-

mación y evidencia que hoy tenemos acumulada, que es muy importante tener alternativas quirúrgicas para todas las pacientes que se someten a procedimientos ginecológicos. Que la cirugía de menor invasión y más conservadora trae consigo menos problemas o complicaciones posteriores. Teniendo presente lo anterior, debemos considerar la histerectomía supracervical laparoscópica como una alternativa frente a HAT, HV y HVAL, previa selección de la paciente adecuada según los requisitos ya enumerados. Claramente y sobre todo con el desarrollo tecnológico acelerado de los últimos años, la HSL tiene una menor morbilidad si la comparamos con cualquier otro tipo de histerectomía, incluso con la vaginal. Por último, la HSL es la histerectomía que otorga mejor protección del suelo pélvico, previniendo el prolapso de cúpula vaginal, el enterocele y la incontinencia urinaria de esfuerzos en aquellas pacientes con indemnidad previa.

¿CUÁNDO LA HISTERECTOMÍA SUPRACERVICAL LAPAROSCÓPICA NO ES LA MEJOR ALTERNATIVA?

Si el análisis previo de la paciente concluye que la mejor alternativa no es la HSL, ya sea porque debemos retirar el cuello o por existir un SP con algún grado de daño, debemos optar por una de las otras alternativas quirúrgicas. La histerectomía vaginal será la mejor opción por el menor número de complicaciones al compararla con la vía abdominal. Sin embargo, debemos considerar la prevención del prolapso de cúpula y enterocele que posteriormente puede producirse con los años. Las diferentes publicaciones muestran que entre el 0,5 y 2% de las pacientes sometidas a histerectomía total, desarrollarán esta complicación (60,61). Este valor aumenta a un 15% si en forma concomitante a la histerectomía se realiza una reparación de prolapso genital (60,61). Si analizamos los factores que favorecen el prolapso de la cúpula vaginal (62-64), podemos agruparlos en:

a) los ocasionados por la cirugía misma (histerectomía total), debido a la alteración del equilibrio biomecánico otorgado en conjunto por los ligamentos útero-sacros y cardinales, diafragma pélvico y ejes de fuerza ejercida por los órganos intrapelvianos (útero en este caso) (1).

b) complicaciones de la histerectomía, como infección, hematoma de la cúpula vaginal, y obviamente los inherentes a los materiales de sutura y técnica quirúrgica empleada.

c) los mismos que favorecen los otros tipos de prolapso (cistocele, rectocele, enterocele): trau-

ma obstétrico, déficit de colágeno tipo III, valsalva crónico, obesidad, déficit de estrógenos, edad avanzada y el daño de las fibras musculares (65).

Una buena manera de prevenir el prolapso de cúpula vaginal secundario a una histerectomía vaginal, es realizar la culdoplastia descrita en 1956 por McCall. (66). Consiste en la suspensión del saco vaginal a los ligamentos útero-sacos, con el cierre del fondo de saco de Douglas, aproximando ambos ligamentos a la línea media con tres suturas. Dos suturas son irreabsorbibles (polipropileno) y van desde un ligamento útero-sacro al contralateral, en forma paralela y contigua. La tercera sutura es de material absorbible (tipo vycril) y parte en la vagina envolviendo y escondiendo las suturas irreabsorbibles, para salir finalmente y anudarse en vagina (67-69) (Figura 1).

Posteriormente a la técnica de McCall sugerimos siempre realizar una cistoscopia intraoperatoria, la que nos permitirá comprobar la indemnidad de ambos uréteres (70). Stanhope y cols (71) publican una revisión de 5379 cirugías ginecológicas mayores por causa benigna, encontrando 18 obstrucciones ureterales, lo que representaba una complicación del 0,33% de las cirugías. Lo importante es analizar que de estos 18 casos, 16 fueron luego de cirugía vaginal, mientras que tan solo 2 fueron secundarias a cirugía abdominal. La conclusión a la que llega el autor es que las precauciones tradicionales en la cirugía abdominal son insuficientes en la cirugía vaginal. Otra publicación realizada por Webb y cols (72) presentaba un 0,6% de complicaciones ureterales después de McCall en 693 pacientes. En cambio Pettit y Petrou en una serie de 83 pacientes encontraron 3 (3,6%) obstrucciones (73).

Con esta consideración, en todos los procedimientos quirúrgicos en que no podamos garantizar la indemnidad de los uréteres, debemos realizar una cistoscopia intraoperatoria de revisión (70), y tal es el caso de la aplicación de la técnica de McCall (66). La realización de una cistoscopia intraoperatoria es simple. Utilizamos una ampolla de índigo carmín endovenoso que administramos entre los 5 y 10 minutos previos a la observación cistoscópica. Utilizamos un cistoscopio de 17 o 21 French, con lente de 70° para vejiga. Luego esperamos la salida del índigo carmín por ambos uréteres hacia la vejiga. En aquellos casos en que no se produce la salida del colorante, soltamos los puntos de McCall y repetimos el procedimiento para comprobar que ambos uréteres no continúan obstruidos, y sólo entonces completamos la cirugía.

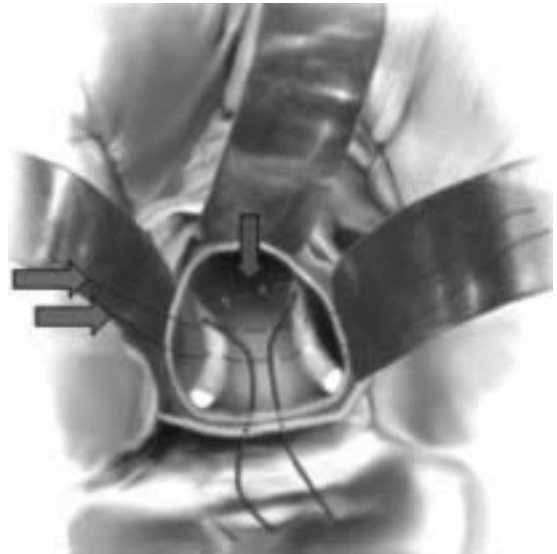


Figura 1. Esquema de la técnica de McCall en que se aprecian marcados por flechas los tres puntos.

CONCLUSIONES

La histerectomía es y seguirá constituyendo una de las principales cirugías en mujeres en edad reproductiva. Entre las diferentes técnicas quirúrgicas, la HT sigue siendo la más utilizada en el mundo. La laparoscopia constituye una vía que probablemente cumple con el concepto de menor invasión. Por otro lado, en los casos que lo ameriten, el dejar el cuello permite conservar la indemnidad del SP. Según lo anterior, la histerectomía supracervical laparoscópica debe ser una técnica cada vez más utilizada en quienes cumplan con los requisitos previos, es una cirugía de menor invasión que se asocia a una menor posibilidad de complicaciones y síntomas urinarios, como también al dejar el cuello uterino, preserva la indemnidad de las estructuras del SP. En aquellas pacientes que está contraindicada la histerectomía supracervical laparoscópica, la mejor técnica quirúrgica la constituye la histerectomía vaginal asociada a puntos de McCall y cistoscopia intraoperatoria para asegurar la indemnidad de los uréteres.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Lancey JO. Anatomic aspects of vaginal eversion alter hysterectomy. Am J Obstet Gynecol 1992;166(6 pt 1):1717-24.
2. Keshavarz H, Hillis SD, Kieke BA, Marchbanks PA.

- Hysterectomy surveillance-United States, 1994-1999. *MMWR* 2002;51:1-8.
3. Lepine LA, Hillis SD, Marchbanks PA, Koonin LM, Morrow B, Kieke BA, Wilcox LS. Hysterectomy surveillance--United States, 1980-1993. *MMWR CDC Surveill Summ* 1997;46(4):1-15.
 4. Farquar CM, Steiner CA. Hysterectomy rates in the US 1990-1997. *Obstet Gynecol* 2002;99:229-34.
 5. Weber AM, Lee JC. Use of alternative of hysterectomy in Ohio, 1988-1994. *N Engl J Med* 1996;335:483-9.
 6. Zekan N, Oyelese Y, Goodwin K, Colin C, Sinai I, Queenan J. Total versus subtotal hysterectomy: a survey of gynecologists. *Obstet Gynecol* 2003;102:301-5.
 7. Unraveling the myths of laparoscopic supracervical hysterectomy. *Contemporary OB/GYN* 2006 May:1-11. www.contemporaryobgyn.net
 8. Wattiez A, Cohen SB, Selvaggi L. Laparoscopic hysterectomy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14(4):417-22.
 9. Brown JS, Sawaya G, Tom DH, Grady D. Hysterectomy and urinary incontinence: a systematic review. *Lancet* 2000;356(9229):535-39.
 10. Esdaille BA, Chalian RA, Del Priore G, Smith JR. The role of supracervical hysterectomy in benign disease of the uterus. *J Obstet Gynaecol* 2006;26(1):52-8.
 11. Nezhat F, Nezhat C, Gordon S, Wilkins E. Laparoscopic versus abdominal hysterectomy. *J Reprod Med* 1992;37(3):247-50.
 12. Kovac R. Hysterectomy outcomes in patients with similar indications. *Obstet Gynecol* 2000;95:787-93.
 13. Thakar R, Ayers S, Clarkson P, Stanton S, Manyonda I. Outcomes after total versus subtotal abdominal hysterectomy. *N Engl J Med* 2002;347(17):1318-25.
 14. Olsson JH, Ellstrom M, Haalin M. A randomized prospective trial comparing laparoscopic and abdominal hysterectomy. *Br J Obstet Gynecol* 1996;103(4):345-50.
 15. Learman LA, Summitt RL Jr, Varner RE, McNeeley SG, Goodman-Gruen D, Richter HE, Lin F, Showstack J, Ireland CC, Vittinghoff E, Hulley SB, Washington AE. Total or Supracervical Hysterectomy (TOSH) Research Group. A randomized comparison of total or supracervical hysterectomy: surgical complications and clinical outcomes. *Obstet Gynecol* 2003;102(3):453-62.
 16. Torres O, Escudero P, Palma F, Piñats C, Vargas V, Herrera M. Histerectomía vaginal con patología uterina benigna en ausencia de prolapso. *REV CHIL OBSTET GINECOL* 2001;66(6):497-501.
 17. Figueiredo O, Figueiredo EG, Figueiredo PG, Pelosi MA 3rd, Pelosi MA. Vaginal removal of the benign nonprolapsed uterus: experience with 300 consecutive operations. *Obstet Gynecol* 1999;94(3):348-51.
 18. Harris WJ. Early Complications of Abdominal and Vaginal Hysterectomy. *Obstet Gynecol Surv* 1995;50(11):795-805.
 19. Reich H, Maher PJ, Wood C. Laparoscopic hysterectomy. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1994;8(4):799-815.
 20. Harkki-Siren P, Sjöberg J, Makinen J, Heinonen PK, Kauko M, Tomas E, Laatikainen T. Finnish national register of laparoscopic hysterectomies: a review and complications of 1165 operations. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176(1 Pt 1):118-22.
 21. Kovac R. Guidelines to determine the route of hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1995;85:18-23.
 22. Parker WH. Total laparoscopic hysterectomy and laparoscopic supracervical hysterectomy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004;31(3):523-37.
 23. Carter JE, Ryoo J, Katz A. Laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy: A case controlled comparative study with total abdominal hysterectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1994;1(2):116-21.
 24. Lyons TL. Laparoscopic supracervical hysterectomy. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1997;11:167-79.
 25. Lyons TL, Adolph AJ, Winer WK. Laparoscopic supracervical hysterectomy for the large uterus. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004;11(2):170-4.
 26. Solá V, Remeník R, Prado J, Pardo J. Histerectomía supracervical laparoscópica: una vieja intervención actualizada. *REV CHIL OBSTET GINECOL* 2001;66(6):502-6.
 27. El-Mowafi D, Madkour W, Lall C, Wenger JM. Laparoscopic supracervical hysterectomy versus laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004;11(2):175-80.
 28. Sarmini OR, Lefholz K, Froeschke HP. A comparison of laparoscopic supracervical hysterectomy and total abdominal hysterectomy outcomes. *J Minim Invasive Gynecol* 2005;12(2):121-4.
 29. Milad MP, Morrison K, Sokol A, Miller D, Kirkpatrick L. A comparison of laparoscopic supracervical hysterectomy vs laparoscopically assisted vaginal hysterectomy. *Surg Endosc* 2001;15(3):286-8.
 30. Lyons TL. Laparoscopic supracervical hysterectomy. *Obstet Gynecol Clin North A* 2000;27:441-50.
 31. Jenkins TR. Laparoscopic supracervical hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1875-84.
 32. American Collage of Obstetricians and Gynecologists. Surgical alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. *ACOG practice bulletin*; n°16, May 2000.
 33. Richardson EH. A simplified technique for abdominal panhysterectomy. *Surg Gynaecol Obstet* 1929;48:248-51.
 34. Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effect of screening on incidence of and mortality from cervical cancer in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ* 1999;318:904-8.
 35. Ricci P, Perucca E, Koljanin J, Baeriswyl E. Citología de base líquida: revisión de la historia y los estudios al respecto. *REV CHIL OBSTET GINECOL* 2004;69(3):256-62.
-

36. MacGregor JE, Campbello MK, Mann EM, Swanson KY. Screening for cervical intraepithelial neoplasia in north east Scotland shows fall in incidence and mortality from invasive cancer with concomitant rise in preinvasive disease. *BMJ* 1994;308:1407-11.
37. Zupi E, Zullo F, Marconi D, Sbracia M, Pellicano M, Solima E, Sorrenti G. Hysteroscopic endometrial resection versus laparoscopic supracervical hysterectomy for menorrhagia: a prospective randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(1):7-12.
38. Van der Stege JG., Van Beek JJ. Problems related to the cervical stump at follow-up in laparoscopic supracervical hysterectomy. *JSL* 1999;3(1):5-7.
39. Ewen SP, Sutton CJ. Advantages of laparoscopic supracervical hysterectomy. *Baillieres Clin Obstet Gynecol* 1995;9(4):707-15
40. Johns A. Supracervical versus total hysterectomy. *Clin Obstet Gynecol.* 1997;40(4):903-13.
41. Vilos GA. The history of the Papanicolaou smear and the odyssey of George and Andromache Papanicolaou. *Obstet Gynecol* 1998;91(3):479-83.
42. Kim DH, Bae DH, Hur M, Kim SH. Comparison of classic intrafascial supracervical hysterectomy with total laparoscopic and laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1998; 5(3):253-60.
43. Dicker RC, Greenspan JR, Strauss LT, Cowart MR, Scally MJ, Peterson HB, DeStefano F, Rubin GL, Ory HW. Complications of abdominal and vaginal hysterectomy among women of reproductive age in the United States. The Collaborative Review of Sterilization. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144(7):841-8.
44. Simon NV, Laveran RL, Cavanaugh S, Gerlach DH, Jackson JR. Laparoscopic supracervical hysterectomy vs abdominal hysterectomy in a community hospital. A cost comparison. *Reprod Med* 1999; 44(4):339-45.
45. Washington JL. Laparoscopic supracervical hysterectomy compared with abdominal, vaginal, and laparoscopic vaginal hysterectomy in a primary care hospital setting. *JSL* 2005;9(3):292-7.
46. Jenkins TR. Laparoscopic supracervical hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(6):1875-84.
47. Kilkku P, Gronroos M, Hirvonen T, Rauramo L. Supravaginal uterine amputation vs hysterectomy. Effects on libido and orgasm. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983;62(2):147-52.
48. Kilkku P. Supravaginal uterine amputation vs hysterectomy. Effects on coital frequency and dyspareunia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983;62(2):141-5.
49. Kuppermann M, Summitt RL Jr, Varner RE, McNeeley SG, Goodman-Gruen D, Learman LA, Ireland CC, Vittinghoff E, Lin F, Richter HE, Showstack J, Hulley SB, Washington AE; Total or Supracervical Hysterectomy Research Group. Sexual functioning after total compared with supracervical hysterectomy: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005;105(6):1309-18.
50. Thakar R, Sultan AH. Hysterectomy and pelvic organ dysfunction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005;19(3):403-18.
51. Flory N, Bissonnette F, Amsel RT, Binik YM. The psychosocial outcomes of total and subtotal hysterectomy: A randomized controlled trial. *J Sex Med* 2006;3(3):483-91.
52. Richards SR, Simpkins S. Laparoscopic supracervical hysterectomy versus laparoscopic assisted vaginal hysterectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1995;2:431-5.
53. Schwartz RO. Complications of laparoscopic hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1993;81:1022-4.
54. Ghomi A, Hantes J, Lotze EC. Incidence of cyclical bleeding after laparoscopic supracervical hysterectomy. *J Minim Invasive Gynecol* 2005;12(3):201-5.
55. Ou CS, Joki J, Wells K, Zabriske V, Hamilton K, Tsuang M, Rowbotham R. Total laparoscopic hysterectomy using multifunction grasping, coagulating, and cutting forceps. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2004;14(2):67-71.
56. Ercoli A, Fagotti A, Malzoni M, Ferrandina G, Susini T, Malzoni C, Scambia G. Radiofrequency bipolar coagulation for radical hysterectomy: technique, feasibility and complications. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13(2):187-91.
57. Lieng M, Istre O, Langebrenke A, Jungersen M, Busund B. Outpatient laparoscopic supracervical hysterectomy with assistance of the lap loop. *J Minim Invasive Gynecol* 2005;12(3):290-4.
58. Kresch AJ, Lyons TL, Westland AB, Winer WK, Savage GM. Laparoscopic supracervical hysterectomy with a new disposable morcellator. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1998;5(2):203-6.
59. Bojahr B, Raatz D, Schonleber G, Abri C, Ohlinger R. Perioperative complication rate in 1706 patients after a standardized laparoscopic supracervical hysterectomy technique. *J Minim Invasive Gynecol* 2006;13(3):183-9.
60. Morley George W., De Lancey J. Sacrospinous ligament fixation for eversion of the vagina. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:872-81.
61. Lemus Rocha SR, Martinez Rodriguez OA, Matute Gonzalez M, Sanchez Juarez A, Ramirez Rangel R, Hernandez Valencia M. Sacropexy with abdominal fascia in treatment of vaginal prolapse vault of menopausal women. *Ginecol Obstet Mex* 2003;71: 638-45.
62. Deval B, Rafii A, Poilpot S, Aflack N, Levardon M. Prolapse in the young woman: study of risk factors. *Gynecol Obstet Fertil* 2002;30(9):673-6.
63. Swift S, Woodman P, O'Boyle A, Kahn M, Valley M, Bland D, Wang W, Schaffer J. Pelvic Organ Support Study (POSST) the distribution, clinical definition, and epidemiologic condition of pelvic organ support defects. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(3):795-806.
64. Gilpin SA, Gosling JA, Smith AR, Warrell DW. The pathogenesis of genitourinary prolapse and stress

- incontinence of urine. A histological and histochemical study. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96(1):15-23.
65. Solà V, Pardo J, Ricci P, Guiloff E. Mallas protésicas en el tratamiento quirúrgico del prolapso genital en la mujer. *Rev Med Clin Condes* 2005;16(3):168-79.
66. McCall ML. Surgical correction of enterocele during vaginal hysterectomy; a preliminary report. *Obstet Gynecol* 1957;10:595-602.
67. Nichols DH. Central compartment defects: Enterocele and massive eversion of the vagina. In: Thompson J, Rock JA. *Te Linde's operative gynecology*. Eight edition Philadelphia. Edit Lippincott Raven 1997;1003-30.
68. Nichols DH. What is new in vaginal surgery? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1996;7(3):115-6.
69. Morley GW. Tratamiento para la eversión de la cúpula vaginal a través de la vía vaginal. In: *Clínicas Obstétricas y Ginecológicas*. México. Interamericana Mc Graw Hill. 1993;4:926-33.
70. Gustilo-Ashby AM, Jelovsek JE, Barber MD, Yoo EH, Paraiso MF, Walters MD. The incidence of ureteral obstruction and the value of intraoperative cystoscopy during vaginal surgery for pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(5):1478-85.
71. Stanhope CR, Wilson TO, Utz WJ, Smith LH, O'Brien PC. Suture entrapment and secondary ureteral obstruction. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1513-9.
72. Webb MJ, Aronson MP, Ferguson LK, Lee RL. Posthysterectomy vaginal vault prolapse: primary repair in 693 patients. *Obstet Gynecol* 1998;92:281-5.
73. Pettit PD, Petrou SP. The value of cystoscopy in major vaginal surgery. *Obstet Gynecol* 1994;84:318-20.
-

Revista de Revistas

Morbilidad materna asociada a cesárea sin trabajo de parto comparada con inducción al término (1)

Allen V, O'Connell C, Baskett T. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 286-294.

Análisis crítico: CLAUDIO VERA P-G.¹, JORGE CARVAJAL C., PhD.¹

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

RESUMEN (1)

Objetivo: Estimar la morbilidad materna asociada a cesárea realizada a término sin trabajo de parto, comparada con la morbilidad asociada a inducción de trabajo de parto al término del embarazo.

Métodos: Estudio de cohorte en base poblacional de 15 años (1988-2002) de la base de datos perinatal Atlee de Nueva Escocia, los resultados maternos de nulíparas con cesárea sin trabajo de parto, se compararon con los de nulíparas que presentaron inducción de trabajo de parto al término de embarazos únicos en presentación cefálica.

Resultados: Un total de 5779 embarazos fueron considerados luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, de las cuales 879 presentaron cesáreas sin trabajo de parto. No hubo muertes maternas. No hubo diferencia en infección de herida, morbilidad febril puerperal, transfusión sanguínea o trauma. Luego de controlar potenciales factores confundentes, las mujeres con cesárea sin trabajo de parto presentaron menos complicaciones por hemorragia precoz del puerperio (riesgo relativo 0,61 (IC 95% 0,42-0,88), número necesario a tratar 32) y morbilidad materna compuesta (riesgo relativo 0,71 (IC 95% 0,52-0,95), número necesario a tratar 34) comparadas con las mujeres con inducción del trabajo de parto. Además se realizó análisis de subgrupo de los resultados maternos después de la inducción del parto según el método de parto que demostró riesgos adicionales de morbilidad traumática posterior a una inducción de trabajo de parto. La mayor morbilidad se encontró asociada al parto vaginal asistido y a

cesárea en trabajo de parto en los grupos con trabajo de parto.

Conclusión: La hemorragia precoz del puerperio y la morbilidad materna compuesta fueron menores en cesárea sin trabajo de parto comparada con inducción del trabajo de parto. La morbilidad hemorrágica y traumática luego de una inducción es mayor posterior a parto vaginal asistido y cesárea durante el trabajo de parto comparada con cesárea sin trabajo de parto.

ANÁLISIS DE LA INVESTIGACIÓN

A. Relevancia clínica de la investigación

¿Son mayores las complicaciones de una cesárea electiva que las de una inducción electiva al término?

Escenario clínico: Se estima que la interrupción electiva del embarazo a término, ya sea mediante cesárea sin trabajo de parto o inducción de trabajo de parto, conlleva mayor riesgo de morbilidad materna que un parto vaginal de inicio espontáneo. Además, se ha demostrado que la inducción de trabajo de parto se asocia a un mayor riesgo de cesárea comparado con el inicio espontáneo del trabajo de parto (2). Estos hechos demuestran la necesidad de una cuidadosa consideración antes de proceder a la interrupción electiva del embarazo a término. Los riesgos de la cesárea por petición materna han sido recientemente revisados por el Instituto Norteamericano de Salud en un consenso de expertos, concluyendo que la evidencia es insuficiente para evaluar los riesgos y beneficios de la cesárea a petición materna

comparada con la intención de parto vaginal (3). La información para evaluar los riesgos maternos de la inducción electiva comparada con cesárea electiva sin indicación médica u obstétrica es limitada.

B. El estudio (1)

Diseño: Estudio de cohorte retrospectivo que utilizó los datos incluidos en la base perinatal de Nueva Escocia desde 1988 a 2002.

Pacientes: Se definieron criterios de inclusión y exclusión para seleccionar población de bajo riesgo obstétrico: embarazos únicos, con recién nacidos vivos al término (37 a 42 semanas), de madres nulíparas, sin importar la presentación para las pacientes que se interrumpieron por cesárea electiva. Las pacientes fueron incluidas en el grupo de interrupción por inducción si requirieron inducción farmacológica (prostaglandias u oxitocina), mecánica (catéter de sonda Foley) o quirúrgica (amniotomía). Se excluyeron las pacientes sin presentación cefálica, anomalías fetales mayores, enfermedad materna pre-existente, restricción de crecimiento fetal o complicaciones del embarazo. Se consideraron las características maternas: edad, peso materno al parto, proporción de madres con rotura prematura de membranas, proporción de madres que recibieron anestesia regional, proporción de madres que recibieron antibióticos durante el parto, edad gestacional al parto, peso de nacimiento. El uso de agentes para acortamiento cervical fue utilizado como indicador de condiciones cervicales para inducción de trabajo de parto. La morbilidad materna evaluada incluyó: enfermedad tromboembólica, necesidad de transfusión sanguínea, infección de herida operatoria (episiotomía o cesárea), histerectomía periparto, morbilidad febril puerperal, evacuación de hematoma, hemorragia puerperal precoz (mayor de 500 mL para un parto vaginal y de 1000 mL para cesárea en las primeras 24 horas de postparto), trauma intraoperatorio (laceración de arteria uterina, vejiga, intestino, uréter o extensión severa de la cicatriz de cesárea), estadía hospitalaria, necesidad de rehospitalización, transferencia a hospital general para cuidado intensivo y mortalidad materna.

Intervención: Los resultados de las pacientes con cesárea sin trabajo de parto fueron comparados con los que presentaron la pacientes con inducción. Se compararon además por método de parto (parto vaginal, parto instrumental o cesárea durante trabajo de parto).

Resultados: De la población potencial (160.015 embarazos), 44% fue nulípara y la tasa de inducción de pacientes entre 37 y 42 semanas sin complicaciones maternas o fetales fue de 17%. Se incluyeron 879 pacientes en el grupo de cesáreas sin trabajo de parto cuyo motivo principal de cesárea fue presentación podálica (84%), no se presentaron cesáreas sin causa médica u obstétrica. El grupo de pacientes con inducción al término incluyó 4900 embarazos, cuya causas más comunes de inducción fue embarazo mayor de 41 semanas (55,9%), rotura prematura de membranas (27,2%) y 5,7% de inducciones electivas sin indicación médica u obstétrica. No se presentaron muertes maternas en ambos grupos. No se presentaron traslados de pacientes a unidad de cuidado intensivo, trombosis venosa o histerectomías obstétricas en pacientes con cesárea sin trabajo de parto, mientras que en el grupo de inducción 3 pacientes fueron trasladadas a UCI (0,6/1000) y las tasas de trombosis venosa e histerectomía fueron de 0,1% y 0,05% respectivamente en este grupo. La estadía hospitalaria fue significativamente mayor en el grupo de cesáreas sin trabajo de parto. Resultados seleccionados de morbilidad materna se resumen en la Tabla I. Se calculó el riesgo relativo y riesgo relativo ajustado, para potenciales factores confundentes mediante regresión logística. Luego de controlar potenciales factores confundentes, las mujeres con cesárea sin trabajo de parto presentaron menos complicaciones por hemorragia precoz del puerperio y morbilidad materna compuesta comparadas con las mujeres con inducción del trabajo de parto.

C. Análisis crítico

Validez interna: La intención del presente estudio es evaluar la morbilidad materna de la cesárea electiva comparado con inducción de trabajo de parto al término de la gestación, utilizando 2 poblaciones: nulíparas sin patología que presentaron cesárea al término sin trabajo de parto por causa obstétrica comparadas con pacientes sin patología inducidas al término. El estudio enfrenta el típico desafío de los estudios observacionales, cual es lograr grupos comparables y considerar los potenciales factores confundentes en el análisis, permitiendo conclusiones válidas. Estimamos que en el presente estudio ambas poblaciones enfrentan similar oportunidad teórica de morbilidad materna relacionada al parto, y el análisis consideró potenciales factores confundentes. La validez interna es, por tanto apropiada para el tipo de estudio efectuado.

Tabla I
RESULTADOS SELECCIONADOS DE MORBILIDAD MATERNA

<i>Morbilidad materna</i>	<i>Cesárea sin trabajo de parto (n=879) n (%)</i>	<i>Inducción de parto (n=4.900) n(%)</i>	<i>Riesgo relativo (IC 95%)</i>	<i>Riesgo relativo ajustado (IC 95%)</i>
Transfusión sanguínea	3 (0,3)	29 (0,6)	0,58 (0,18-1,89)	1,14 (0,30-4,33)
Infección de herida	12 (1,4)	41 (0,8)	1,64 (0,86-3,13)	1,51 (0,74-3,11)
Hemorragia precoz	36 (4,1)	399 (8,1)	0,50 (0,36-0,70)	0,61 (0,42-0,88)
Morbilidad compuesta	57 (6,5)	491 (10,2)	0,65 (0,50-0,84)	0,71 (0,52-0,95)

La única diferencia significativa detectada fue la hemorragia precoz del puerperio. Sin embargo, conocemos lo difícil que es una evaluación "objetiva" de esta complicación. En la evaluación de la magnitud de la hemorragia para ser considerada patológica, no se incluyó por ejemplo caída del hematocrito, lo que podría ser un dato objetivo. La evaluación subjetiva puede ser confiable al compararla con parto vaginal de inicio espontáneo, pero es más difícil al compararla con la cesárea electiva, pudiendo afectar la frecuencia de su reporte y haciendo menos claro el sentido clínico de su comparación. Respecto de la morbilidad compuesta no está claramente descrito el período en que las complicaciones relacionadas al parto fueron evaluadas, además el resultado de morbilidad compuesto incluye patologías de diferente frecuencia de presentación y de magnitud disímil en su reducción (la principal morbilidad y que explica 80% de la diferencia es la hemorragia precoz del puerperio). Los análisis de subgrupos son atinentes, no se especifica si fueron considerados a priori en el diseño del estudio.

Comentarios: Pregunta clínica relevante cuya respuesta es difícil de extrapolar desde grupos presentes en la práctica obstétrica habitual, en los cuales no existe incertidumbre clínica para la vía de parto. Con respecto a la interrupción electiva a término, la presente información estima de mane-

ra indirecta potenciales riesgos de morbilidad materna que debieran ser evaluados en estudios con metodología de mayor jerarquía incluyendo la información perinatal.

Conclusión: Estimamos que este estudio provee una limitada estimación indirecta de la potencial diferencia en morbilidad materna al comparar cesárea electiva e inducción electiva sin indicación médica en pacientes nulíparas sanas. Siendo la única diferencia detectada la hemorragia precoz del puerperio, estimamos que este resultado requiere una evaluación rigurosa, con comparaciones que tengan sentido clínico y mayor objetividad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Allen VM, O'Connell CM, Baskett TF. Maternal morbidity associated with cesarean delivery without labor compared with induction of labor at term. *Obstet Gynecol* 2006;108:286-94.
2. Vera C, Correa R, Neira J, *et al.* Utilidad de la Evaluación de 10 Grupos Clínicos para la reducción de la tasa de cesárea en un hospital docente. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2004;69:219-26.
3. National Institutes of Health state-of-the-science conference statement: Cesarean delivery on maternal request March 27-29, 2006. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1386-97.