

Editorial

Importancia de promover la redacción conjunta de recomendaciones sobre indicaciones y uso de exámenes de imagenología en ginecología: un paso en Chile hacia el *choosing wisely*

En el año 2012 la ABIM foundation (Fundación de la Junta Americana de Medicina Interna) lanzó la campaña '*choosing wisely*' (eligiendo o escogiendo sabiamente). Originalmente esta iniciativa buscaba promover la conversación entre proveedores de salud y pacientes sobre el sobreuso o mal uso de algunos test o procedimientos diagnósticos. La idea era promover la elección juiciosa del método diagnóstico más adecuado para una situación determinada y no solicitar exámenes basado en la inquietud del paciente, o por temor a ser demandado por negligencia o error médico, o para reafirmar un diagnóstico *per se* ya evidente por parte del clínico. Así se evitaba solicitar exámenes de más, innecesarios o eventualmente inútiles para el proceso diagnóstico de un caso particular y que sólo contribuyen a encarecer el costo de la prestación médica (1).

En el año 2014, la Robert Wood Johnson Foundation publicó los resultados de una encuesta realizada a médicos norteamericanos donde se abordaba la temática: Estudios y procedimientos innecesarios en los sistemas de atención en salud. Qué opinan los médicos del problema, de sus causas o de sus soluciones. Este estudio mostró que tres cuartos (73%) de los médicos opinaba que la solicitud de exámenes innecesarios era un problema muy (29%) o de cierta forma serio (44%) en la comunidad de prestadores. Junto a ello, el estudio mostró que aproximadamente 72% de los médicos sentía que el médico promedio pedía un examen innecesario al menos 1 vez por semana. Además que los médicos no especialistas tiende a pedir más exámenes innecesarios que la contraparte especialista (40% vs 24%). La solicitud aumenta cuando se enfrenta a un paciente insistente y ansioso por hacerse un examen. Que la solicitud además depende de la experiencia y número de pacientes que ve un médico por semana. Desde la perspectiva médica tres son las mayores razones para pedir

un examen innecesario. El miedo al juicio por mala práctica médica (52%), como una forma de sentirse más seguro (36%) o simplemente para confirmar su diagnóstico (30%). Otros factores que influyen en la solicitud son la insistencia del paciente ansioso (28%) y para tranquilizar o hacer feliz al paciente (23%). Menos comúnmente, las razones son no tener tiempo suficiente para ver y examinar al paciente (13%), el pago por examen (5%) y la aparición de nueva tecnología (5%). En este mismo estudio, los médicos señalaron que la primera responsabilidad en solucionar este problema la tienen los médicos y que una forma de reducir la solicitud innecesaria de exámenes es contar con guías clínicas o recomendaciones basadas en la evidencia. De hecho, la encuesta mostró que cuando los médicos conocen de la iniciativa *choosing wisely*, conocen de las recomendaciones, tienden a conversar más con los pacientes y a reducir la solicitud de exámenes inadecuados para un caso o innecesarios (2).

Basado en esta encuesta, la ABIM llamó a los distintos organismos de salud, sociedades científicas y entes no médicos a identificar exámenes o procedimientos comúnmente solicitados innecesariamente en su área de desempeño. Desde ese momento más de 300 recomendaciones para médicos y pacientes han sido publicadas, todas las cuales están disponibles en el website <http://www.choosingwisely.org/>.

En Obstetricia y Ginecología, múltiples son las situaciones en las cuales como médicos nos vemos enfrentados a la solicitud de exámenes o procedimientos innecesarios. A modo de ejemplo, la solicitud de ultrasonografía para tamizaje de patología ovárica o uterina en pacientes asintomáticas (donde la evidencia actual no ha mostrado beneficio en reducir la mortalidad por cáncer), la toma de citología cervical o test de VPH (virus papiloma humano) en mujeres menores de 20 a 25 años (donde la prevalencia de

infección transitoria por VPH es alta, la frecuencia de lesiones preinvasoras \geq NIE III es baja y el estudio colposcópico y biopsico aumenta el riesgo de sobre tratamiento innecesario), la solicitud de ultrasonografía 3D para la evaluación fetal, la solicitud estándar de exámenes preoperatorios en mujeres jóvenes sanas y de bajo riesgo quirúrgico, la indicación de inducción electiva sin causa materna o fetal, la cesárea a libre demanda, entre otras. Todas esas decisiones aumentan el costo de atención, pueden determinar procesos diagnósticos y tratamientos innecesarios, indebidos y, más complejo aún, que pueden tener complicaciones. En este sentido distintas sociedades científicas u organismos colegiados como ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists), SGO (Society of Gynecologic Oncologists), ACR (American College of Radiologists), ASMR

(American Society of Reproductive Medicine) se han sumado a la iniciativa y han comenzado a definir recomendaciones universales que buscan reducir este problema.

En la Tabla I se listan 5 recomendaciones actualmente promovidas por ACOG y que han sido apoyadas por la iniciativa *choosing wisely* y más importante aún por la comunidad (3).

En la Tabla II se listan las recomendaciones de la sociedad de ginecólogos oncólogos (SGO) apoyadas por la iniciativa *choosing wisely*.

En la Tabla III se indica una recomendación útil para los ginecólogos por parte del colegio americano de radiólogos (ACR) y adoptadas por *choosing wisely*.

En la Tabla IV se indican recomendaciones de la sociedad americana de medicina reproductiva (ASRM) y adoptadas por *choosing wisely*.

Tabla I

RECOMENDACIÓN AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS (ACOG)

-
1. No hacer tamizaje (CA125 y/o ultrasonografía transvaginal) para cáncer de ovario en mujeres asintomáticas con riesgo población promedio.
 2. No tratar la displasia leve (NIE I) que tenga menos de 2 años de evolución o persistencia. Para la mayoría de las mujeres se trata de una infección transitoria por VPH que remitirá espontáneamente antes de 12 meses, por tanto para la mujer promedio no requiere tratamiento.
 3. No realizar citología cervical anual en mujeres entre 30 y 65 años. El tamizaje anual no muestra beneficio adicional sobre el intervalo cada 3 años. Esta recomendación no exime a la paciente del examen pélvico anual.
 4. No indicar inducciones electivas sin causa médica de interrupción entre las 39 y 41 semanas a menos que el cuello uterino esté evidentemente maduro y favorable.
 - 5.- No indicar cesárea electiva (sin indicación médica) antes de las 39 semanas
-

Tabla II

RECOMENDACIONES SOCIEDAD GINECÓLOGOS ONCÓLOGOS (SGO)

-
1. No retardar la derivación a cuidados paliativos de una paciente con cáncer avanzado o recurrente que lo amerita y necesita.
 2. Evitar el uso rutinario de imágenes durante el seguimiento de pacientes con cánceres ginecológicos (en ausencia de síntomas y/o elevación de marcadores). Tal conducta no ha demostrado impacto en detectar más precozmente la recurrencia o en mejorar la sobrevida.
 3. No hacer citología cervical de seguimiento en pacientes tratadas por cáncer de endometrio. No aumenta la detección de recurrencias locales. Una citología alterada puede conllevar estudio innecesario (colposcopia y biopsia) y no conducente.
 4. No realizar colposcopia a pacientes tratadas por cáncer de cuello que tienen citología cervical informada como NIE I, salvo que tengan lesión visible.
 5. No hacer tamizaje de cáncer de ovario (CA125 y/o ultrasonografía) en mujeres con riesgo bajo.
-

Tabla III
RECOMENDACIÓN DEL COLEGIO AMERICANO DE RADIÓLOGOS (ACR)

1. No hacer seguimiento de quistes anexiales de aspecto benigno o sin importancia. Quistes simples o hemorrágicos en mujeres en edad reproductiva son casi siempre fisiológicos.
 2. En la mujer postmenopáusica, un quiste simple habitualmente no tiene importancia. Después de una buena ultrasonografía, un quiste simple menor de 5 cm en una mujer en edad reproductiva no amerita seguimiento. En la postmenopausia, un quiste simple menor de 1 cm tampoco.
-

Tabla IV
RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD AMERICANA DE MEDICINA REPRODUCTIVA (ASRM)

1. No medir niveles de FSH en mujeres menores de 40 años en la búsqueda de transición a la menopausia basada en sangrado uterino anormal.
 2. No solicitar cariotipo como parte del estudio inicial de la amenorrea.
 3. No solicitar estudio inmunológico como parte de la evaluación rutinaria de la infertilidad.
 4. No solicitar estudio de trombofilias como parte de la evaluación rutinaria de la paciente infértil.
 5. No realizar test postcoital como parte del estudio de infertilidad.
 6. No hacer laparoscopia diagnóstica de rutina para el estudio de la infertilidad de causa no explicada.
-

Para la Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología se hace un deber y un compromiso ineludible el promover la iniciativa choosing wisely y el dar a conocer algunas de las recomendaciones propuestas por otras entidades relacionadas con nuestra práctica. No cabe duda que avanzar en dicho camino contribuirá a entregar un mejor cuidado y más racional a nuestras pacientes.

En este sentido, queremos destacar el artículo que aparece en el presente número de la revista, donde ginecólogos y radiólogos nacionales se han unido en una iniciativa que permite orientar a los ginecólogos y obstetras, médicos generales y alumnos en formación sobre las indicaciones, ventajas y desventajas que tienen los distintos métodos imagenológicos en la evaluación de la patología benigna que afecta a la mujer. Para nuestro conocimiento, este es el primer trabajo, sobre esta temática, donde médicos de ambas áreas escriben en forma colaborativa un artículo, en español, que permita orientarnos en la selección e indicación de la ultrasonografía transvaginal, la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética. Resulta relevante la concordancia de opinión en que una buena ultrasonografía hecha por un médico entrenado, idealmente transvaginal, será la primera y más costo efectiva herramienta para el estudio de la mayoría de las patologías. Sin embargo, existen condiciones donde

la solicitud repetida de ecografías no aporta en aumentar la probabilidad diagnóstica y ésta debe ser reemplazada por alguno de los otros métodos. Que no necesariamente una ultrasonografía debe ser seguida por una tomografía y que a veces la resonancia puede ser más útil que los otros métodos (4).

Queremos motivar a nuestros especialistas a informarse sobre la iniciativa choosing wisely, a conocer de las recomendaciones existentes y a cuestionarse cada vez que pidan un examen. ¿Realmente se justifica, me aporta y no encarece innecesariamente el manejo que le ofrezco a mi paciente?

Debemos promover que continuamente surjan cuestionamientos a lo que hacemos o que se obtengan los fundamentos o validación para una determinada práctica, que por muy obvia, efectiva o arraigada que esté entre nosotros no necesariamente se justifica mantener. Esta decisión no significa una crítica o autodestrucción a lo que hacemos bien sino un fomento al espíritu de mejora continua del cual siempre debemos velar.

Dr. Mauricio Cuello Fredes
Presidente de SOCHOG
Profesor Asociado
División Obstetricia y Ginecología
Pontificia Universidad Católica de Chile

REFERENCIAS

1. Choosingwisely, an initiative of the ABIM Foundation: About the campaign. F62-11-2015. Disponible en: www.abimfoundation.org.
 2. Unnecessary tests and procedures in the health care system. What physicians say about the problem, the causes and the solutions: results from a national survey of Physicians. ABIM Foundation, sponsored by the Robert Wood Johnson Foundation, Mayo 2014.
 3. Five things physicians and patients should question. Choosingwisely, ACOG, Febrero 2013. Disponible en ACOG website (www.acog.org).
 4. Huete A, Craig J, Vial M, Fariás M, Tsunekawa H, Cuello M. Rol de la imagenología en el proceso diagnóstico de la patología ginecológica benigna. Rev Chil Obstet Ginecol 2016;81(1):63-85.
-

Trabajos Originales

Calidad de vida como respuesta al tratamiento intravesical con toxina botulínica tipo A, en el síndrome de vejiga hiperactiva refractaria a tratamiento convencional

Rosa Lucía Álvarez M.¹, Rocío González S.¹, Víctor Manuel Elizalde V.²

¹Departamento de Uroginecología del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Materno Infantil del Estado de México. ²Universidad Autónoma del Estado de México, México.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la calidad de vida relacionada con salud (CVRS) en mujeres con vejiga hiperactiva (VH) posterior a tratamiento con toxina botulínica tipo A. **Método:** Se realizó análisis de casos de pacientes con VH utilizando versión española del "King's Health Questionnaire" (KHQ). **Resultados:** Se estudiaron 10 casos con diagnóstico de VH, el síntoma predominante fue la incontinencia urinaria de urgencia en 70% de los casos. De acuerdo a los puntos del KHQ se observó mejoría con la aplicación de toxina botulínica de 53,4 a 11,4 puntos post aplicación. Los efectos secundarios fueron retención urinaria (1 caso) y fiebre (1 caso). Presentando recaída el 2%, aplicando nueva dosis de toxina botulínica. **Conclusiones:** El tratamiento con toxina botulínica intravesical es efectivo para el síndrome de VH refractaria.

PALABRAS CLAVE: *Vejiga hiperactiva, toxina botulínica, calidad de vida relacionada con salud*

SUMMARY

Objective: To determine the health-related quality of life (HRQoL) in women with overactive bladder (OB) syndrome after treatment with botulinum toxin. **Method:** It realize a cases analysis study of patients with OB syndrome used Spanish version of the "King's Health Questionnaire" (KHQ). **Results:** The study was realized in 10 cases of patients with OB syndrome. The predominant symptom was urge incontinence in 70% of cases. According to the points of the KHQ it was observed that the quality of life improves with the intravesical application of botulinum toxin from 53.4 to 11.4 points after application of treatment. Among the side effects were fever (1 case) and urinary retention (1 case). Featured relapse 2% of patients which required a new dose intravesical botulinum toxin. **Conclusions:** Medical treatment with intravesical botulinum toxin constitutes an effective treatment for refractory OB syndrome.

KEY WORDS: *Overactive bladder, botulinum toxin, health-related quality of life*

INTRODUCCIÓN

La cuarta Consulta Internacional sobre Incontinencia (1) y la International Continence Society, definen a la vejiga hiperactiva (VH) como un síndrome caracterizado por urgencia miccional asociada

a frecuencia y nicturia con o sin incontinencia de urgencia (1,2), cuyos sinónimos son: síndrome de urgencia o síndrome de urge-frecuencia (2,3).

La incidencia anual de incontinencia urinaria (IU) en mujeres es del 2 al 11%. La incidencia de vejiga hiperactiva (VH) ocurre entre el 4 y 6%. La IU afecta

del 5 al 69% de mujeres (1). La IU de urgencia y la mixta son responsables del 51% de los casos, 33% de pacientes con VH tiene IU de urgencia (3).

En México, un estudio reportó al 23% de mujeres mayores de 30 años, con diagnóstico de VH (4). El impacto económico y clínico del síndrome no se limita a la enfermedad, también implica mayores costos médicos asociados con enfermedades concomitantes (3,5).

Existen factores de riesgo como: enfermedades infecciosas, menopausia y climaterio, prolapso genital y diversas alteraciones urinarias, neoplasias ginecológicas, trastornos neurológicos, diabetes mellitus (4,6), obesidad, sedentarismo, estrés, etc. (4,5,7). La etiología es idiopática en la mayoría de los casos (1). La triada clásica incluye urgencia miccional, nicturia y aumento en la frecuencia urinaria (8,9). El diagnóstico incluye la escala de calidad de vida, la cistoscopia y el estudio urodinámico. El tratamiento debe considerar cada caso en forma individual y adaptarlo a su realidad.

El tratamiento no quirúrgico es el pilar del tratamiento para la VH. Se deben considerar procedimientos quirúrgicos, especialmente en casos refractarios al manejo establecido (1,10,11-13). La toxina botulínica Tipo A es un tratamiento alternativo (7,14-19).

El objetivo de esta comunicación es determinar la calidad de vida en mujeres con vejiga hiperactiva posterior a tratamiento intravesical con toxina botulínica refractaria a tratamiento convencional.

PACIENTES Y MÉTODO

Se realizó un análisis de casos en 10 pacientes que acudieron al servicio de urología ginecológica del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Materno Infantil del Estado de México, México, con diagnóstico de síndrome de VH refractaria a tratamiento convencional. A todas se les realizó una evaluación urológica consistente en anamnesis, examen físico, y diario miccional por 3 días. Se les aplicó el cuestionario de salud King's Health Questionnaire que mide el impacto de la incontinencia urinaria sobre la calidad de vida relacionada con salud (CVRS) e incorpora la evaluación objetiva de síntomas urinarios. Es un cuestionario autoadministrado, se interpreta: 0 a 30 puntos como incontinencia urinaria leve, 33 a 47 puntos como incontinencia urinaria moderada, y 47 a 64 puntos como incontinencia urinaria severa (6,7,20-22).

A todas las pacientes se les realizó: examen general de orina, urocultivo, pruebas de función renal, ecografía renal y vesical, cistometría, cistoscopia y estudio de urodinamia monocanal con medición de actividad bioeléctrica de piso perineal. La exploración física sistemática incluyó: exploración abdominal, pélvica y perineal. Se realizó prueba de Valsalva para detectar pérdidas secundarias a in-

competencia esfinteriana. Se evaluó la presencia de prolapso de órganos pélvicos o atrofia genitourinaria y la función voluntaria de los músculos del suelo de la pelvis mediante exploración vaginal o rectal.

La medicación anticolinérgica se interrumpió 2 semanas antes de la evaluación urodinámica. Se realizó el estudio urodinámico 30 días antes de la aplicación de toxina botulínica tipo A (TBTA). En posición de litotomía, bajo neuroleptoanalgesia y mediante el uso de aguja Prostaject bajo visión directa con cistouretróscopio rígido con telescopio de 30 grados, camisa de 21 fr, con puente de doble vía, cámara de video y fuente de luz marca Olympus, se realizó la inyección de 300 Unidades de TBTA (Botox®) diluidos en 30 ml de solución fisiológica divididos en 30 sitios de punción de 1 ml cada una repartidas en todas las caras de la vejiga, respetando el triángulo para evitar posibilidad de reflujo vesicoureteral. El seguimiento clínico se realizó a través del diario miccional a la semana 1 y 4, y meses 3, 6, 12 y 24, con la finalidad de evaluar una segunda aplicación de toxina botulínica si así lo ameritara la paciente. Se aplicó cuestionario de salud King's a las 4 semanas pos aplicación de TBTA intravesical. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba t de Student para muestras relacionadas, con una significancia estadística de $p < 0,05$.

Se solicitó consentimiento bajo información y autorización quirúrgica a las pacientes, se mantuvo la confidencialidad y el anonimato de la información recolectada. Se cumplieron las reglas de la ley General de Salud del Estado de México y la Declaración de Helsinki, sobre investigación en humanos. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Institucional.

RESULTADOS

Se estudiaron 10 pacientes con diagnóstico de síndrome de VH refractaria a tratamiento. El rango de edad del grupo estudio fue de 40 a 71 años, con una media de $54,3 \pm 11,8$ años, moda de 54 años. Todas las pacientes se dedicaban al hogar, estaban unidas legalmente, 90% eran multigestas, con una media de 5 embarazos. Con respecto a enfermedades concomitantes, 30% no portaban enfermedad crónica, 40% presentaban diabetes mellitus tipo 2 bajo control metabólico, 20% hipotiroidismo y 10% lupus eritematoso sistémico.

Respecto al diario miccional se observó que 10% cursaban con urgencia urinaria, 20% aumento en la frecuencia de micciones, nictámico (veces que el paciente orina en 24 horas) mínimo fue de 14 y máximo de 16 veces, 70% cursaban con incontinencia urinaria de urgencia al momento del diagnóstico por reporte del diario miccional, 10% con urgencia urinaria y 20% con aumento de la frecuencia urinaria.

El 100% de las pacientes tuvieron “prueba de la toalla” negativa para incontinencia urinaria de esfuerzo. Durante la cistometría se observó que el primer deseo se presentó con un mínimo de 30 ml, máximo de 156 ml, media de 82,5 ml. El segundo deseo se presentó con un mínimo de 75 ml, máximo de 250 ml, y media de 138 ml. El deseo imperioso con mínima de 95 ml, máxima de 495 ml y media de 248,9 ml, observándose una disminución en la capacidad vesical.

El 90% de las pacientes presentaron contracciones no inhibidas del detrusor y no las presentaba el 10%. La medición de orina residual fue menor

a 50 ml, con una media de 9,2 ml, mínima de 4 ml y máxima de 24 ml, consideradas dentro de parámetros normales (Tabla I).

En relación a resultados del estudio histopatológico: 60% presentaba cistitis crónica inespecífica, 20% cistitis crónica folicular y 20% cistitis crónica intersticial.

Respecto a la evaluación pre y post aplicación de TBTA intravesical se observó que la media de los puntos del King’s Health Questionnaire para la evaluación del impacto de la incontinencia urinaria sobre la calidad de vida fue de 53 y 11 puntos respectivamente ($p < 0,001$) (Figura 1).

Tabla I
EVALUACIÓN DE CISTOMETRÍA DE CONSULTORIO

Parámetro evaluado	Frecuencia	Mínimo (ml)	Máximo (ml)	Media (ml)
Primer deseo	10	30,0	156,0	82,5
Segundo deseo	10	75,0	250,0	138,0
Deseo imperioso	10	95,0	495,0	248,9
Volumen micción	10	150,0	600,0	294,1
Orina residual	10	4,0	24,0	9,2
Capacidad vesical	10	156,0	610,0	303,3
Diuresis minuto	10	0,60	3,9	2,02

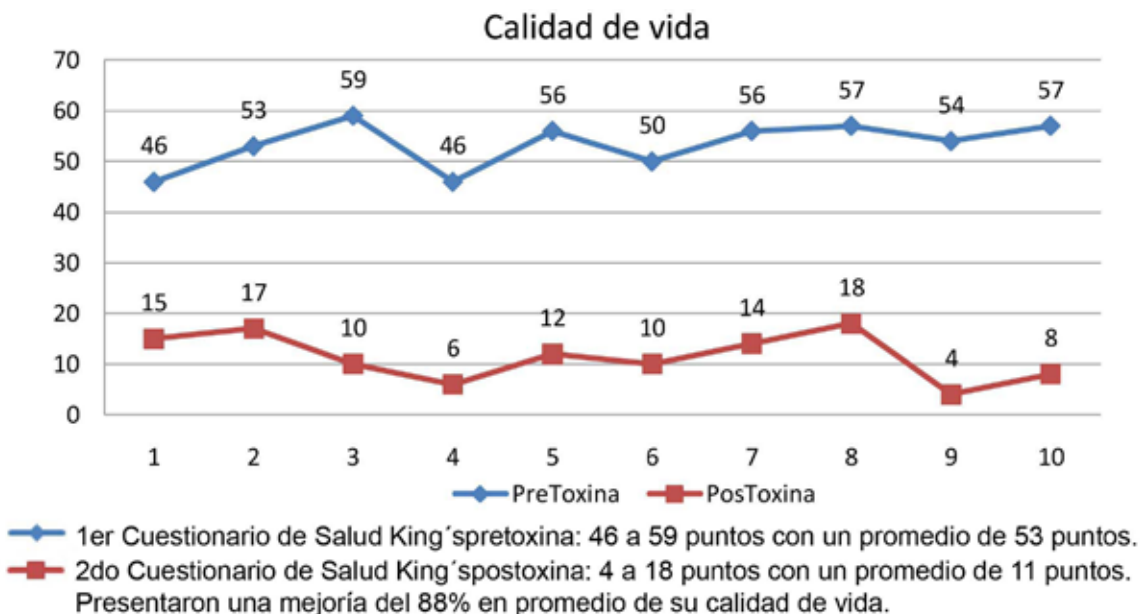


Figura 1. Puntuación de calidad de vida según King’s Health Questionnaire, antes y después del tratamiento intravesical con toxina botulínica.

Sólo el 20% de las pacientes requirieron una segunda aplicación (reinyección) a los 12 y 16 meses, con un incremento de puntaje de 56 y 50 puntos previo a la aplicación, quienes presentaron 10 y 12 puntos respectivamente pos aplicación de TBTA.

Dos pacientes presentaron efectos secundarios pos aplicación de TBTA. Una presentó retención urinaria 48 horas posterior a la aplicación y se trató con sonda con vaciamiento intermitente cada 2 horas, presentando micción voluntaria a las 72 horas. La segunda presentó fiebre de 38°C a las 6 horas después de la aplicación TBTA, la cual se trató con 1 gramo de paracetamol en dosis única.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados señalan que de acuerdo a los puntos del KHQ se observó mejoría de 53,4 a 11,4 puntos pos aplicación de TBTA intravesical, en el 100% de las mujeres con vejiga hiperactiva (VH) refractaria a tratamiento convencional, mejorando significativamente la calidad de vida relacionada con salud (CVRS). Estos resultados son semejantes a los obtenidos por Srikrishna y cols en 2007 (13), quienes informan de mejorías en la calidad de vida y en los síntomas de urgencia, frecuencia e incontinencia. Mientras que Pannek y cols en 2009 (17), reportan que la TBTA se considera una excelente opción terapéutica para el tratamiento de la hiperactividad del detrusor refractaria a tratamiento convencional.

Se ha descrito en la literatura una eficacia del 100% en más de 600 pacientes tratados por hiperactividad neurogénica del detrusor (OND) y en 200 pacientes con actividad idiopática del detrusor (IDO) y se informa mejoría en la calidad de vida, en los síntomas de urgencia y frecuencia e incontinencia con mejoras concomitantes en los parámetros urodinámicos (23).

Del Popolo y cols (16) reportan la experiencia con TBTA inyectada dentro del músculo detrusor en pacientes con lesiones de médula espinal en enfermedades que causan incontinencia neurogénica, en el cual se administró 300 unidades de TBTA (Botox®, Allergan Inc.) en repetidas ocasiones y reporta una eficacia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre la medición inicial y la primera administración, no así con respecto a la administración repetida. No se reportan complicaciones relacionadas con la inyección o efectos secundarios relacionados con la toxina.

A diferencia del anterior, en nuestro estudio se reportan complicaciones como retención urinaria 48 horas post aplicación de inyección de TBTA en una paciente, la cual se manejó con sonda endouretral intermitente con vaciamiento cada dos horas y presentando micción espontánea a las 72 horas posterior al tratamiento. Una segunda paciente

presentó fiebre de 38°C posterior a la aplicación de inyección de toxina botulínica administrando 1 g de paracetamol en dosis única. En el presente estudio se efectuó la cistometría de consultorio o mono canal, en donde se observó una mejoría en la capacidad de compliance así como en la presencia o ausencia de contracciones no inhibidas del detrusor. En nuestro estudio el 80% de las pacientes se mostraron satisfechas con el tratamiento y el 20% requirió de una segunda aplicación.

Giannantoni y cols (15) en 2009, en su reporte de seis años de seguimiento, cuyo objetivo fue investigar la eficacia y la seguridad de TBTA intradetrusorial en un grupo de pacientes con lesión de médula espinal (SCI) con hiperactividad refractaria del detrusor (DO), refieren una disminución significativa en la frecuencia de episodios de incontinencia diarias ($p < 0,01$), un aumento significativo en el primer deseo de contracción del detrusor no inhibido y en la capacidad máxima de la vejiga ($p < 0,001$ para ambos), y una disminución significativa en la presión máxima de estas contracciones ($p < 0,01$). Quince pacientes (82%) eran completamente continentes, el índice de calidad de vida aumentó significativamente, las limitaciones del estudio se relaciona con el pequeño número de pacientes incluido y concluye que los pacientes con incontinencia urinaria refractaria y no apta para la cirugía invasiva, el tratamiento intravesical con TBTA representa una alternativa válida.

Los resultados de nuestro estudio concuerdan con el estudio de Giannantoni y cols (15), sin embargo, nuestros pacientes no tenían lesión de médula espinal, pero sí patología de base como la diabetes mellitus (40%), hipotiroidismo (20%), lupus eritematoso sistémico (10%). En nuestro estudio se realizó seguimiento por medio del registro gráfico de micción donde se reportó el 10% de pacientes con urgencia urinaria y un 20% de aumento en la frecuencia urinaria, el 100% de nuestras pacientes no presentaron incontinencia urinaria de esfuerzo por la "prueba de la toalla negativa". Se aplicó el cuestionario de calidad de vida King's Health Questionnaire obteniendo una significancia estadística de $p < 0,001$, al igual que el estudio anterior nuestra limitación fue el número de pacientes estudiados.

Las pacientes de este estudio presentan una edad similar a lo reportado por Tyagi y cols en 2006 (3). Respecto a los antecedentes personales patológicos presentes en este estudio se observa una gran similitud en comparación con lo reportado por de Boer y cols (5), quienes en 2011, mencionan que las enfermedades asociadas al síndrome de VH son: enfermedades infecciosas, menopausia y climaterio, prolapsos genitales e incontinencia urinaria, neoplasias ginecológicas, neoplasias urológicas litiasis urinaria, obstrucción urinaria baja, trastornos neurológicos, diabetes mellitus, obesidad, sedentarismo, estrés,

tabaquismo, alcoholismo, mujeres de raza blanca, hispánicas y asiáticas, también similar a otros autores (1,3,4,24).

Es de tomar en cuenta que esta patología tiene un impacto económico y clínico que no se limita a la misma enfermedad ya que genera mayores costos médicos asociados con enfermedades concomitantes (3,5,10,21).

El presente estudio no presenta diferencia con respecto a lo reportado por Thüroff y cols en 2011 (1), con respecto a que las manifestaciones clínicas del síndrome de VH son: frecuencia, urgencia, nicturia e incontinencia urinaria, se pueden presentar otras alteraciones como disfunción sexual, depresión, infecciones urinarias, incremento del riesgo de caídas y consecuentemente riesgo de fracturas, pérdida de sueño, miedo, ansiedad, entre otros, por lo que de Boer y cols (5) y Tyagi y cols (3) comentan que lo anterior obliga al paciente a modificar su actividad laboral y social con micciones más frecuentes, restricción en consumo de líquidos, realizar actividades cerca de un baño o bien identificar la localización del mismo, vestir ropa oscura o inclusive toallas sanitarias o pañal.

De los estudios realizados en esta población se observó que la "prueba de la toalla" fue negativa en el 100% de los casos, la cistometría demostró una reducción en la capacidad vesical con una mínima de 156 ml, una máxima de 610 con promedio de 303 ml, coincidiendo con lo reportado por Palma y cols (6), quienes en 2010, refieren se debe a un detrusor hiperactivo. En cuanto a la presencia de contracciones no inhibidas del detrusor la cual se presentó en el 90% de los casos en el presente estudio. Palma y cols (6), encontraron que el 50% de las mujeres con síntomas de VH no muestran hiperactividad del detrusor. Yoshida y cols en 2010 (24), refieren que las mujeres con aumento en la sensación de llenado de la vejiga tendrán mayor prevalencia de hiperactividad del detrusor.

La prueba urodinámica proporciona información importante para la administración de tratamiento, seleccionando a los pacientes de riesgo de fracaso al tratamiento. Esta idea va ganando fuerza a medida que surgen nuevos tratamientos quirúrgicos para el síndrome de vejiga hiperactiva, como las inyecciones de toxina botulínica y neuromodulación (2,24). En lo relacionado a la orina residual Palma y cols (6), mencionan que se pueden obtener residuos pos miccionales no confiables debido al exceso de hidratación y consecuente con la distensión vesical exagerada, que resulta en un volumen residual alto y artificial, y muchas veces, residuos bajos falsos, porque son obtenidos después de dos o hasta tres micciones, generalmente no informadas, aunque se ha reportado que el volumen residual esta incrementado en el síndrome de VH y que el residuo es expresado en unidad de volumen y generalmente no debe ser mayor a 100 a 150 ml (2);

lo que coincide con los resultados de este estudio dado que la orina residual presenta una mínima de 4 ml, con máxima de 24 ml y media de 9,3 ml.

Los estudios histopatológicos coinciden con Yoshida y cols (24), quienes reportan que la disfunción urotelial puede aumentar la cantidad de sustancias liberadas por el urotelio, y conducir a cambios en las propiedades de las vías aferentes de la vejiga, resultando en aumento de los síntomas de la vejiga hiperactiva (19,24)

Las limitaciones de nuestro estudio es que la muestra es pequeña dado que se subdiagnostica el problema, lo cual evita que las pacientes lleguen a la Clínica de Uroginecología para su diagnóstico y tratamiento adecuado. Otra limitación es el costo de la TBTA, que es muy elevado y las pacientes atendidas en la institución provienen de estratos socioeconómicos bajos.

De acuerdo a nuestros resultados preliminares se aconseja: la aplicación de TBTA intravesical en las pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva refractarias a tratamiento convencional, y la aplicación de cuestionarios de calidad de vida en las pacientes con sospecha de síndrome de vejiga hiperactiva de forma intencionada en la consulta de primer contacto.

CONCLUSIONES

Hubo un cambio significativo en la calidad de vida en mujeres con VH refractaria a tratamiento convencional con la aplicación intravesical de TBTA. La causa principal del deterioro en la calidad de vida de las pacientes con síndrome de VH, es la urgencia urinaria seguida del aumento en la frecuencia de micciones con incontinencia urinaria de urgencia, lo que les impide llevar una vida socialmente aceptable.

REFERENCIAS

1. Thüroff JW, Abrams P, Artibani W, *et al.* Guías EAU sobre incontinencia urinaria. *Actas Urol Esp* 2011;35(7):373-8.
2. Palma P. Urofisioterapia. Caracas, 1ª edición. Palma P (ed), 2010;92-111. Disponible en: <http://www.caunet.org/images/Libros/urofisioterapia.pdf>.
3. Tyagi S, Thomas CA, Hayashi Y, Chancellor MB. The overactive bladder: Epidemiology and morbidity. *Urol Clin North Am* 2006;33(4):433-8.
4. Dávila H, Nieves L, Arocha J. Primer consenso venezolano en vejiga hiperactiva. Sociedad Venezolana de Urología. Caracas, 2005. Disponible en: http://www.soveuro.org.ve/especialistas/wp-content/uploads/2015/02/libro_consensoConsensoVenezolanaVeJigaHiperactiva.pdf.
5. de Boer TA, Sliker-ten Hove MC, Burger CW, Vierhout ME. The prevalence and risk factors of overactive bladder symptoms and its relation to pelvic organ prolapse symptoms in a general female population. *Int Urogynecol J* 2011;22(5):569-75.

6. Palma P, Dávila H. Uroginecología. Paulo P, Dávila H. (Eds) Confederación Americana de Urología. Caracas, 2006:39-68.
 7. Kalsi V, Apostolidis A, Gonzales G, Elneil S, Dasgupta P, Fowler CJ. Early effect on the overactive bladder symptoms following botulinum neurotoxin type A injections for detrusor overactivity. *Eur Urol* 2008;54(1):181-7.
 8. Andersson KE, Appell R, Cardozo L, *et al.* Pharmacological treatment of urinary incontinence. En: Abrams P, Khoury S, Wein A (ed). *Incontinence: 3rd International Consultation on Incontinence*. Paris, France: Health Publications;2005. pp 809-54.
 9. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, Muston D, Bitoun CE, Weinstein D. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2008;54:543-62.
 10. Starkman JS, Smith CP, Staskin DR. Surgical options for drug-refractory over active bladder patients. *Rev Urol* 2010;12(2-3):e97-e110.
 11. Kessler TM, Bachmann LM, Minder C, Löhner D, Umbuhr M, *et al.* Adverse event assessment of antimuscarinics for treating overactive bladder: a network meta-analytic approach. *PLoS ONE* 2011;6(2):e16718.
 12. Hashim H, Abrams P. How should patients with an overactive bladder manipulate their fluid intake? *BJU Int* 2008;102(1):62-6.
 13. Srikrishna S, Robinson D, Cardozo L, Vella M. Management of overactive bladder syndrome. *Postgrad Med J* 2007;83(981):481-6.
 14. Mangera A, Chapple C. Uso de la toxina botulínica en el tratamiento de los trastornos del tracto urinario inferior. *Arch Esp Urol* 2010;63(10):829-41.
 15. Giannantoni A, Mearini E, Del Zingaro M, Porena M. Six-year follow-up of botulinum toxin A intradetrusorial injections in patients with refractory neurogenic detrusor over activity: clinical and urodynamic results. *Eur Urol* 2009;55(3):705-11.
 16. Del Popolo G, Filocamo MT, Li Marzi V, Macchiarella A, Cecconi F, Lombardi G, Nicita G. Neurogenic detrusor over activity treated with English botulinum toxin a: 8-year experience of one single centre. *Eur Urol* 2008;53(5):1013-19.
 17. Pannek J, Göcking K, Bersch U. Long-term effects of repeated intradetrusor botulinum neurotoxin A injections on detrusor function in patients with neurogenic bladder dysfunction. *BJU Int* 2009;104(9):1246-50.
 18. Apostolidis A, Jacques TS, Freeman A, Kalsi V, Popat R, Gonzales G, Datta SN, Ghazi-Noori S, Elneil S, Dasgupta P, Fowler CJ. Histological changes in the urothelium and suburothelium of human overactive bladder following intradetrusor injections of botulinum neurotoxin type A for the treatment of neurogenic or idiopathic detrusor overactivity. *Eur Urol* 2008;53(6):1245-53.
 19. Sahai A, Dowson C, Khan MS, Dasgupta P. Improvement in quality of life after botulinum toxin-A injections for idiopathic detrusor overactivity: results from a randomized double-blind placebo-controlled trial. *BJU Int* 2009;103(11):1509-15.
 20. Shah S, Nitti VW. Defining efficacy in the treatment of overactive bladder syndrome. *Rev Urol* 2009;11(4):196-202.
 21. Coyne KS, Matza LS, Kopp Z, Abrams P. The validation of the patient perception of bladder condition (PPBC): a single-item global measure for patients with over active bladder. *Eur Urol* 2006;49(6):1079-86.
 22. Martínez CB, Salinas SA, Giménez BJM, Donate MJ, Pastor NH, Virseda RJA. Calidad de vida en las pacientes con incontinencia urinaria. *Actas Urol Esp* 2008;32(2):202-10.
 23. Patel AK, Patterson JM, Chapple CR. Botulinum toxin injections for neurogenic and idiopathic detrusor overactivity: a critical analysis of results. *Eur Urol* 2006;50(4):684-710.
 24. Yoshida M, Masunaga K, Nagata, Yono M, Homma M. The forefront for novel therapeutic agents based on the pathophysiology of lower urinary tract dysfunction: pathophysiology and pharmacotherapy of overactive bladder. *J Pharmacol Sci* 2010;112(2):128-34.
-

Trabajos Originales

Asociación de la densidad calórica de la leche materna según parámetros antropométricos de las madres y sus hijos

Astrid Bruno-Huamán^{1,2,a}, Solange Valdivia-Lívano^{1,2,a}, Christian R. Mejía^{1,3,b}.

¹Escuela Académico Profesional de Medicina Humana, Universidad Continental. Huancayo, Junín, Perú. ²Sociedad Científica Médico Estudiantil Continental – SOCIMEC. Huancayo, Junín, Perú. ³Asociación Médica de Investigación y Servicios en Salud, Lima, Perú.

^aEstudiante de medicina. ^bMédico-cirujano.

RESUMEN

Antecedentes: La lactancia materna es indispensable para el desarrollo del lactante, y ésta cambia según varios factores, entre los cuales está el estado nutricional de la madre. **Objetivo:** Determinar si existe asociación entre la densidad calórica de la leche materna y las medidas antropométricas de la madre y su lactante. **Método:** Se realizó un estudio transversal-analítico, que incluyó a madres y a sus lactantes de 1-6 meses de edad, en el Hospital Materno Infantil "El Carmen"-Huancayo, Perú. Se extrajo leche de las madres participantes según normas internacionales. Se obtuvieron las medidas antropométricas de las madres y sus lactantes. El aporte calórico de la leche se midió con la fórmula de Lucas. Se usó estadística descriptiva y analítica, con intervalos de confianza del 95% y el valor $p < 0,05$ como estadísticamente significativo. **Resultados:** De las 51 encuestadas, la media del contenido calórico fue de 64,5 kcal/100ml. En el análisis multivariado, ajustado por la edad del lactante, el contenido calórico era mayor en los niños de peso normal en comparación de los desnutridos (peso/edad: +9,9, $p < 0,001$; talla/edad: +8,5, $p = 0,018$ y peso/talla: +7,1, $p = 0,006$); asimismo, en el peso/edad el contenido calórico de la leche materna de los niños obesos era menor que de los desnutridos (-14,3, $p < 0,001$). **Conclusión:** Las variaciones del contenido calórico de la leche fueron diferentes según los tres parámetros de los niños eutróficos.

PALABRAS CLAVE: *Leche humana, lactancia, lactancia materna, nutrición materna, lactante*

SUMMARY

Background: Breastfeeding is essential for the proper development of the infant, and it changes depending on factors such as the nutritional status of the mother. **Aim:** To determine the association between caloric density of human milk and anthropometric measurements of the mother and infant. **Method:** A cross-analytical study; involving mothers and infants 1-6 months of age in the Maternity Hospital "El Carmen"-Huancayo, Peru. Participating mother's milk was extracted according to international standards. Anthropometric measurements of mothers and their infants were obtained. The caloric intake of milk was measured with the Lucas technique. We use analytical and descriptive statistics, confidence intervals at 95% and $p < 0.05$ as statistically significant value. **Results:** Of the 51 respondents, the average heat content was 64.5 kcal/100ml. In multivariate analysis, adjusted for infant age, caloric content was higher in children of normal weight compared malnourished (weight/age: +9.9, $p < 0.001$; size/age: +8.5, $p = 0.018$ and weight/size: +7.1, $p = 0.006$). Also in the weight/age caloric content of breast milk of obese children it was lower than that of malnourished (-14.3, $p < 0.001$). **Conclusion:** Variations of the caloric content of milk differed among the three parameters of eutrophic children.

KEY WORDS: *Human milk, lactation, breast feeding, maternal nutrition, infant*

INTRODUCCIÓN

La alimentación durante los primeros seis meses de vida debe ser exclusivamente con leche materna, a partir de ese periodo con alimentos complementarios, siendo este el estándar normativo para la alimentación infantil y la nutrición, propuesta por la Organización Mundial de Salud (1), ya que la lactancia materna (LM) es una fuente exclusiva de nutrientes durante los primeros meses de vida y primordial para el desarrollo físico y mental del lactante (2).

Se sabe que la composición de la leche humana es dinámica y variable, que difiere de la alimentación con fórmula infantil, que esta estandarizada en su composición (1). Esto se basa en que la leche, al ser un fluido vivo, tiene variaciones a las distintas horas del día, entre cada mamada, en una misma mamada, según la temperatura del ambiente, estado nutricional de la madre y en muchas otras circunstancias (3-4).

Si la leche materna no es adecuada, puede traer problema en la nutrición del niño, como son la desnutrición y la obesidad, que son consecuencia de la LM sub-óptima, siendo esto considerado como un factor de riesgo de desnutrición y mortalidad durante los primeros dos años de vida (5).

La LM sub-óptima puede ser un factor de riesgo de obesidad en los niños, puesto que al no cubrir los requerimientos calóricos diarios del lactante este tendrá que incluir una alimentación complementaria precoz (antes de los 4 meses) (6). Un meta-análisis mostró que la LM reduce significativamente el riesgo de obesidad en la niñez, aunque depende de la duración (7).

Los mecanismos fisiológicos que toman a la LM como factor protector contra la obesidad infantil y posteriormente contra el síndrome metabólico en la adolescencia, necesitan mayor investigación para que puedan ser explicados, pero ya se cuenta con evidencia científica que avala esa asociación (8,9). En Perú no se han encontrado investigaciones sobre este tema, a pesar de la importancia de la lactancia materna para prevenir la desnutrición y la mortalidad de los niños (5). Además, este tema es una de las prioridades de investigación en la Región Junín, Perú (10) y el 4° Objetivo de Desarrollo del Milenio (3).

El objetivo de esta investigación fue determinar si existe asociación entre la densidad calórica de la leche materna y las variables antropométricas de la madre y su lactante.

SUJETOS Y MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico, transversal, prospectivo y observacional. Se incluyó a madres sin antecedentes de enfermedad independientemente del estado nutricional, mayores de edad, que

acudieron al Servicio de Crecimiento y Desarrollo (CRED) del Hospital Materno Infantil "El Carmen"-Huancayo, Perú, con hijos sanos al momento de la evaluación y sin antecedentes de enfermedad entre 1 y 6 meses de edad, que daban como único alimento leche materna. Se excluyó a madres que tenían alguna contraindicación para LM por tener alguna patología mamaria que dificulte la lactancia, parto múltiple, hijos de pre-término o pos-término, y/o complicaciones neonatales, y niños con malformaciones congénitas (2 excluidas en total).

Se obtuvo un mínimo tamaño muestral de 44, con un error alfa de 0,05, error beta de 0,1 y para detectar una diferencia de medias de 1,0; a esto se sumó un 10% por la tasa de rechazo, obteniendo un tamaño mínimo muestral de 49, estimado mediante el programa estadístico EPIDAT 4,0. Se realizó el muestreo aleatorio, habiendo encuestado a 51 madres con sus respectivas muestras lácteas.

En la primera fase del estudio se obtuvo la aprobación del proyecto por el Comité de Ética (oficio 259-OADI-HONADOMANI.SB-2015) y la obtención de los permisos por la institución de salud. Luego se entrevistó a las madres previa obtención del consentimiento verbal. La información fue obtenida por contacto directo con solo una de las investigadoras del estudio, quien tomó la muestra de la leche y los datos de la madre de la tarjeta de control y crecimiento del lactante. Esto se realizó en un ambiente privado que proporcionó el hospital, para respetar la privacidad de las madres.

La obtención de la muestra fue por extracción manual supervisada por las obstetras de la institución, según técnicas recomendadas a nivel internacional. Por ser la leche materna un fluido dinámico que varía según la hora del día, entre cada mamada y en una misma mamada, para la investigación, se consideraron los siguientes criterios: la extracción de la muestra se realizó en horas de la mañana (8:00-10:00 de la mañana) y con un espacio de 3-4 horas desde la última mamada. Se extrajeron 5 ml de leche materna, luego de la obtención se trasladó en un envase aséptico y a una temperatura controlada hasta el laboratorio para su posterior análisis mediante la técnica de Lucas. Se obtuvo el crematocrito y mediante la siguiente fórmula las calorías: Energía (kcal/100ml)= 290 + (66,8 x crematocrito (%)) (11).

De cada alícuota se extrajo un capilar, se selló en un extremo y se centrifugó durante 5 minutos a 12.000 rpm en una micro-centrífuga para hematocrito. Se midió con una regla milimetrada, las columnas de crema y suero (11). De esta manera se obtuvo el crematocrito y el contenido calórico; el crematocrito fue el porcentaje de crema con respecto a la longitud total de la columna.

Las variables maternas consideradas en la ficha de recolección de datos fueron: la edad (en años cumplidos), el peso actual (tomado en

kilogramos con los equipos calibrados del hospital), la talla (en metros y con un tallímetro estándar) y el IMC categorizado en malnutrición ($IMC < 18,5$), normal ($IMC 18,5- 24,9$) y exceso de peso ($IMC \geq 25$). Las variables del lactante fueron: sexo, edad actual (en meses cumplidos), peso al nacer (de la ficha de control), peso actual (tomado en kilogramos con una balanza neonatal calibrada) y talla (tomado en cm y obtenida con una cinta métrica, según recomendaciones internacionales). Con estas medidas se obtuvieron los parámetros de crecimiento del peso/edad, talla/edad y peso/talla, considerando las categorías de desnutridos severos, desnutridos moderados, normales y obesidad, para cada parámetro, según lo establece la OMS; siendo categorizados en tres categorías para el análisis bivariado y multivariado: desnutridos (desnutridos severos y moderados), normales y con obesidad.

Los datos se procesaron en el programa Microsoft Excel para Windows 2010, luego se analizaron en el programa estadístico Stata versión 11,1 (Stata Corp LP, College Station, TX, USA). Previa a la descripción de las variables cuantitativas se ejecutó la prueba de normalidad Shapiro-Wilk, siendo descritas con las medidas de tendencia central y dispersión más adecuadas. Las variables categóricas fueron descritas con frecuencias y porcentajes. Para la estadística analítica se trabajó con una significancia estadística del 95%. Para el análisis bivariado del contenido calórico de la leche materna (cuantitativa) según los parámetros de

crecimiento (categórica politómica), las variables maternas (cuantitativas) y del recién nacido (cuantitativas y politómicas) se usó los modelos lineales generalizados, con familia Gaussian, función de enlace identity y ajuste para muestras pequeñas según la edad de los niños; obteniendo el valor p, los coeficiente y sus intervalos de confianza al 95% (IC95%). Se consideró estadísticamente significativo un valor $p < 0,05$.

RESULTADOS

De las 51 encuestadas, la media de edades fue $26,6 \pm 5,8$ años, el 62,8% (32) de los lactantes fueron varones, las variables fisio-antropométricas de los niños y las madres se muestran en la Tabla I.

Según los parámetros de crecimiento de los niños (peso/edad, talla/edad y peso/talla), el gran porcentaje de los niños estuvo clasificado como eutrófico (Figura 1A), seguidos del 35,3% de obesos según la talla para la edad y 15,7% de peso para la talla. Asimismo, se encontró que el promedio de contenido calórico de la leche materna (Figura 1B) tuvo variación según si los niños fueron desnutridos severos, desnutridos moderados, normales o con obesidad; siendo estadísticamente significativas (análisis bivariado mediante modelos lineales generalizados) cuando se comparó a los niños de peso normal versus los desnutridos severos según el peso/edad ($p=0,001$), además, de los de peso normal ($p=0,022$) y obesos ($p=0,032$) según los desnutridos severo mediante la talla/edad (Figura 1).

Tabla I
MEDIDAS FISIO-ANTROPOMÉTRICAS DE LAS MADRES Y SUS NIÑOS
EN LA CIUDAD DE HUANCAYO

Variable	Media	\pm DE	Mediana	Rango
De la madre:				
Edad (años)	26,6	5,8	28,0	18-42
Peso (kg)	57,6	8,8	57,2	39,3-83,7
Talla (m)	1,53	0,1	1,5	1,41-1,67
Índice de masa corporal (kg/m^2)	24,6	3,2	24,7	17,1-32,7
Crematocrito (%)	5,3	2,5	5,0	2-15
Contenido calórico de la leche*	64,5	16,8	62,4	42,4-129,2
Del niño:				
Peso al nacer (kg)	3,0	0,6	3,1	1,5-4,3
Edad actual (meses)*	2,7	1,6	2,0	1-6
Peso actual (kg)	5,4	1,4	5,3	2,6-8,9
Talla actual (cm)*	57,2	5,9	57,8	45-78

DE: Desviación estándar. *Variables no normales.

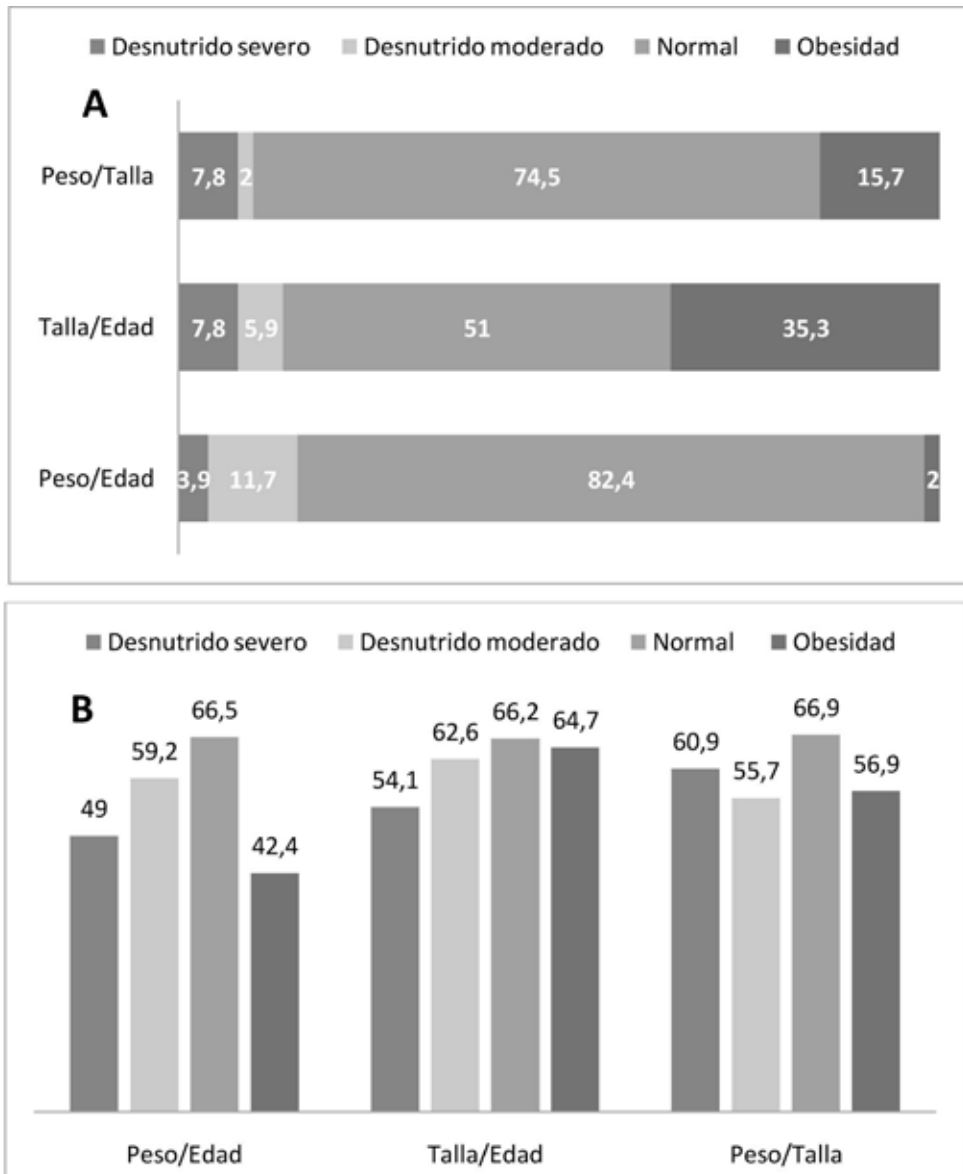


Figura 1. Porcentajes (1A) y el promedio de contenido calórico de la leche materna (1B) según si los niños fueron desnutridos severos, desnutridos moderados, normales o con obesidad.

Al realizar el análisis multivariado según los parámetros de crecimiento de los niños (ajustando por la edad de los niños), se encontró que el contenido calórico de la leche materna de los niños era mayor en los que tenían peso normal a comparación de los que tenían desnutrición (peso/edad: +9,9,

$p < 0,001$; talla/edad: +8,5, $p < 0,018$ y peso/talla: +7,1, $p < 0,006$); asimismo, en el parámetro de peso/edad el contenido calórico de la leche materna de los niños con obesidad era menor que los que tenían desnutrición (-14,3, $p < 0,001$) (Tabla II).

Tabla II
ASOCIACIÓN ENTRE EL CONTENIDO CALÓRICO DE LA LECHE MATERNA Y LAS VARIABLES DE LAS MADRES Y SUS NIÑOS EN LA CIUDAD DE HUANCAYO

Variable	Coefficiente	IC95%	Valor p
De la madre:			
Edad (años)	0,11	-0,46 / 0,68	0,705
Peso (kg)	0,08	-0,45 / 0,61	0,768
Talla (m)	12,44	-47,49 / 72,36	0,684
Índice de masa corporal (kg/m ²)	0,13	-1,35 / 1,61	0,863
Crematocrito (%)	6,70	6,67 / 6,72	<0,001
Del niño (ajustado por la edad):			
Peso actual (kg)	<0,01	-0,002 / 0,003	0,738
Talla actual (cm)	0,27	-0,11 / 0,65	0,166
Peso/Edad:			
Desnutrido	Categoría de comparación		
Normal	9,90	5,59 / 14,20	<0,001
Obesidad	-14,29	-19,29 / -9,28	<0,001
Talla/Edad:			
Desnutrido	Categoría de comparación		
Normal	8,46	1,48 / 15,43	0,018
Obesidad	7,01	-3,08 / 17,82	0,204
Peso/Talla:			
Desnutrido	Categoría de comparación		
Normal	7,05	2,07 / 12,03	0,006
Obesidad	-3,88	-13,36 / 5,60	0,422

Coefficiente y valor p obtenidos con modelos lineales generalizados, con familia *Gaussian*, función de enlace identity y ajuste para muestras pequeñas.

DISCUSIÓN

Según los resultados encontrados el contenido calórico de la leche materna se asocia a los parámetros de crecimiento de los niños, siendo diferente en los tres parámetros antropométricos de niños con peso normal en comparación de los desnutridos, independientemente del estado nutricional de la madre.

La leche humana es reconocida como la alimentación óptima de todos los lactantes, debido a sus beneficios para la salud a los recién nacidos y sus madres. Un sinnúmero de organizaciones recomiendan la lactancia materna exclusiva durante los primeros seis meses de vida (12-14). La composición de la leche humana es compleja, que proporcionan la energía necesaria para el infante y siendo el alimento ideal (15). La composición de este fluido destaca por su variabilidad (16), sin embargo, puede haber factores que condicionen una variación en

la composición y la calidad de la misma, condicionando una lactancia sub-óptima.

El contenido energético promedio de la leche materna madura fue de 64,5 kcal/100ml, esta cifra se encuentra dentro de los límites normales descritos por la bibliografía 60-70 kcal/100ml (17). Además, se encontró que hubo diferencias del contenido calórico de las madres según el estado nutricional de sus niños, siendo mucho menor en las madres de los niños que tuvieron desnutrición severa; pudiendo ser esta asociación generada por un aporte insuficiente de nutrientes, el contenido hipocalórico de la leche y la desnutrición severa también estuvo asociado. Todo esto se podría estar ocasionando debido a que no se otorgan por completo los beneficios que ofrece la lactancia materna, caso similar a cuando se usan las fórmulas artificiales (18).

También se encontró que el contenido calórico de la leche materna de los niños que tenían un

adecuado peso era mejor que los que tenían desnutrición, lo que es respaldado por una investigación que evaluó a los lactantes por su estado nutricional, evidenciando que del total de niños que se alimentaban de leche materna exclusiva, la gran mayoría resultaron con peso considerado como normal (19). En otra investigación la evolución de los recién nacidos malnutridos fue muy buena al darles lactancia materna exclusiva por madres con medidas antropométricas adecuadas, ya que lograron mejores índices de crecimiento (20). Los pacientes eutróficos de otra investigación, recibieron lactancia materna exclusiva por 6 meses; contrariamente, más de la mitad de los pacientes malnutridos por exceso o por defecto, abandonaron la lactancia materna exclusiva antes de ese período (21). Todo esto ratifica que una adecuada lactancia exclusiva hasta el sexto mes de vida favorece un adecuado crecimiento y desarrollo del niño (22).

Por último, resaltamos que los niños que tenían obesidad recibían un menor contenido calórico de la leche materna, esto se relaciona con estudios que describen que cuanto más prolongada sea la lactancia materna mayor protección contra la obesidad infantil (23), pero dichos estudios no evaluaron la calidad de la leche materna, que si fue motivo de nuestro estudio, en donde encontramos que el contenido calórico de la leche que estos niños recibían era incluso más hipocalórica con respecto a la leche que recibían los niños desnutridos. Esto puede deberse a diversos motivos que influyan para que la leche haya tenido una distinta composición energética (24).

Se tuvo la posible limitación del sesgo de información, ya que por la memoria de las madres algunos datos pudieron no ser exactos, sin embargo se cree que esto fue mínimo, ya que se preguntó por hecho que no fueron hace mucho tiempo.

CONCLUSIÓN

Según los resultados encontrados se concluye que el contenido calórico de la leche materna se asocia a los parámetros de crecimiento de los niños, siendo diferente en los tres parámetros de los niños con peso normal a comparación de los desnutridos. Se recomiendan hacer estudios longitudinales que evalúen de manera prospectiva si el contenido calórico de las madres influirá en la nutrición de los niños en los siguientes meses.

AGRADECIMIENTOS: Queremos agradecer a la Sociedad Científica Médico Estudiantil Continental (SOCIMEC) por habernos dado a conocer la importancia de la investigación en el desarrollo profesional y en el de las ciencias médicas. A nuestros maestros, Dr. Gerardo Ríos Cerna, Dr. Julio Troncoso Mena y Dra. Obs. María Romero Santillana, por la orientación y motivación para continuar en este reto, además, a nuestras compañeras Geraldine, Mayra, Yanina y Leticia por su importante apoyo en la

recolección de muestras, aporte en ideas y organización de la información. Este artículo fue preparado como parte de las actividades conjuntas del sexto Grupo de Investigación de las SOCEM's (GIS) y la Asociación Médica de Investigación y Servicios en Salud (AMISS). Este manuscrito fue preparado por Astrid Bruno-Huamán, en cumplimiento del requisito de participación del sexto GIS, Lima, Perú.

REFERENCIAS

1. Chung MY. Factors affecting human milk composition. *Pediatr Neonatol* 2014;55(6):421-2.
2. Garc R. Composición e inmunología de la leche humana. *Acta Pediátrica México* 2011;32(4):223-30.
3. Juez García G, Niño Moya R, Ortega Weason R, Mena Nannig P, Santander Rigollete S, González Opazo M. *Lactancia Materna*. 2da ed. Juez García G, Niño Moya R, Ortega Weason R, Mena Nannig P, Santander Rigollete S, González Opazo M, editors. Chile; 2010.
4. Álvarez de Acosta T, Rossell-Pineda M, Cluet de Rodríguez I, Fuenmayor E. Macronutrientes en leche de madres desnutridas. *Arch Latinoam Nutr* 2009;59(5):159-65.
5. Black RE, Victora CG, Walker SP, Bhutta ZA, Christian P, de Onis M, *et al*. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet* 2013;382(9890):427-51.
6. Hunsberger M; IDEFICS Consortium. Early feeding practices and family structure: associations with overweight in children. *Proc Nutr Soc* 2014;73(1):132-6.
7. Arenz S, Ruckerl R, Koletzko B, von Kries R. Breast-feeding and child hood obesity—A systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28(10):1247-56.
8. Butte NF. Impact of infant feeding practices on child hood obesity. *J Nutr* 2009;139(2):412S-6S.
9. Novaes JF, Lamounier JA, Colosimo EA, Franceschini SC, Priore SE. Breastfeeding and obesity in Brazilian children. *Eur J Public Health* 2012; 22(3):383-9.
10. Dirección Ejecutiva de Vigilancia Alimentaria y Nutricional. Centro Nacional de Alimentación y Nutrición. Instituto Nacional de Salud. Situación Nutricional del Perú 2006-2013. Disponible en: http://www.ins.gob.pe/repositorioaps/05/jer/situ_vigi_cen/Situaci%C3%B3n%20nutricional%20en%20ni%C3%B1os%20menores%20de%205%20a%C3%B1os%202006-2013.pdf
11. Lucas A, Gibbs JA, Lyster RL, Baum JD. Creamatocrit: simple clinical technique for estimating fat concentration and energy value of human milk. *Br Med J* 1978;1(6119):1018-20.
12. WHO. Global strategy for infant and young child feeding [Internet]. World Health Organization; 2003. pp 30. Disponible en: <http://www.who.int/nutrition/publications/infantfeeding/9241562218/en/>
13. Statement P. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2012;129(3):e827-41.
14. Force USPST. Clinical guidelines. *Clin Guidel* 1995;310(8):670.
15. Mennella JA. Mother's milk: a medium for early flavor experiences. *J Hum Lact* 1995;11(1):39-45.
16. Neville MC, Keller RP, Seacat J, Casey CE, Allen JC, Archer P. Studies on human lactation. I. Within-feed

- and between-breast variation in selected components of human milk. *Am J Clin Nutr* 1984;40:635-46.
17. Martínez de Victoria E, Maldonado J. *Nutrición Humana en el Estado de Salud*. 5ta ed. España: Ed. Médica Panamericana; 2010.
 18. Díaz MG, Villares JMM, Serra JD. Y ahora, si es preciso aumentar el contenido en energía y nutrientes en la alimentación de un lactante, ¿qué debo emplear? *Acta Pediatr Esp* 2014;72(9):195-201.
 19. Calzado Mustelier M, Rodríguez Rivero L, Vargas Fajardo E, Vistel Sánchez M. Influencia de la lactancia materna en la salud del niño. *Rev Cubana Enf* 2000;16(2):122-7.
 20. Díaz-Argüelles Ramírez-Corría V. Lactancia materna: evaluación nutricional en el recién nacido. *Rev Cubana Pediatr* 2005;77(2). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v77n2/ped05205.pdf>
 21. Basain Valdés JM, Pacheco Díaz LC, Valdés Alonso M del C, Miyar Pieiga E, Maturell Batista A. Duración de lactancia materna exclusiva, estado nutricional y dislipidemia en pacientes pediátricos. *Rev Cubana Pediatr* 2015;87(2):156-66.
 22. Jiménez Acosta S, Sánchez Ramos R PPS. *Guías Alimentarias para niñas y niños cubanos hasta dos años de edad*. INHA. La Habana; 2012;21(1):1-2.
 23. Basain J, Pacheco L, Valdés M, Miyar E, Maturell A. Duración de lactancia materna exclusiva, estado nutricional y dislipidemia en pacientes pediátricos. *Rev Cubana Pediatr* 2015;87(2). Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/ped/vol87_2_15/ped03215.htm.
 24. Shellhorn C, Valdés V. La leche materna, composición, beneficios y comparación con la leche de vaca. *Manual de Lactancia Materna para Profesionales de la Salud*. 1995;30. Disponible en: <http://www.unicef.cl/lactancia/docs/mod01/Mod%20beneficios%20manual.pdf>.
-

Trabajos Originales

Variabilidad de las indicaciones en el diagnóstico prenatal del síndrome de Down

Andrés Fandiño-Losada^{1,2}, Beatriz E. Lucumí-Villegas^{1,3}, Julián Ramírez-Cheyne^{1,4}, Carolina Izasa de Lourido^{1,4,5}, Wilmar Saldarriaga^{1,4,6,7}

¹Universidad del Valle, Cali, Colombia. ²Profesor Escuela de Salud Pública, Facultad de Salud, Universidad del Valle. ³Alumna de Medicina, Universidad del Valle. ⁴Profesor Departamento de Morfología, Escuela de Ciencias Básicas, Facultad de Salud, Universidad del Valle. ⁵Laboratorio de Genética Médica "Carolina Isaza", Clínica DIME. ⁶Departamento de Ginecología y Obstetricia, Escuela de Medicina, Universidad del Valle. ⁷Gineco-Obstetra, Hospital Universitario del Valle "Evaristo García", Cali, Colombia.

RESUMEN

Introducción: Para lograr el diagnóstico prenatal de síndrome de Down (SD) los protocolos han evolucionado a través de la construcción de indicaciones para realizar procedimientos invasivos que con pruebas citogenéticas o moleculares confirman el diagnóstico in útero. **Objetivo:** El objetivo de este estudio es analizar y caracterizar las indicaciones de los procedimientos invasivos prenatales a los que se les realizó cariotipo y específicamente a las que tuvieron diagnóstico de síndrome de Down. **Método:** Estudio de diseño transversal para caracterizar las indicaciones de procedimientos invasivos en diagnóstico prenatal en un centro de diagnóstico genético en Cali, Colombia. **Resultados:** Se analizaron 623 casos (enero de 2013 - febrero de 2015). Del total de procedimientos invasivos prenatales analizados, el 7,1% fueron diagnosticados SD. La indicación con mayor frecuencia fueron los hallazgos de malformaciones en los exámenes ecográficos (45,4%); la indicación con mayor valor predictivo positivo fue la sonolucencia más otro marcador ecográfico (60,0%). Además, se encontró un mayor valor predictivo positivo de los procedimientos invasivos para diagnosticar SD en el grupo de edad entre 35 a 39 años (21,6%) en comparación con el grupo de 40 años y mayores (4,9%); esto probablemente secundario a que las indicaciones del procedimiento invasivo en el primer grupo eran diferentes a edad materna. **Conclusiones:** En Colombia, la primera ayuda diagnóstica para sospechar el SD in útero es la ecografía de segundo trimestre. La edad materna, la ansiedad y la sonolucencia nuchal alterada también juegan un rol importante en este tipo de diagnóstico.

PALABRAS CLAVE: *Síndrome de Down, diagnóstico prenatal, procedimientos invasivos, cariotipo*

SUMMARY

Introduction: For prenatal diagnosis of Down syndrome (DS), the protocols have evolved through the construction of indications for invasive procedures through karyotyping or molecular tests confirmed the diagnosis in utero. **Objective:** To analyze and characterize the indications of prenatal invasive procedures that are performed karyotype and specifically those who had diagnosis of (DS) in Cali, Colombia. **Methods:** Crossover design study to characterize signs of invasive diagnostic procedures in prenatal genetic diagnosis center in Cali. 623 cases were analyzed (January 2013 - February 2015). **Results:** Of all performed invasive procedures, 7.1% were diagnosed with DS. The most common indications were the findings of malformations in ultrasound examinations (45.4%); the indication with the highest positive predictive value was the nuchal translucency with other sonographic marker (60.0%). In addition, a higher positive predictive value of invasive diagnostic procedures for SD was found, in the age group between 35-39 years (21.6%)

compared with the group of 40 and older (4.9%); this probably secondary to the invasive procedure directed in the first group were different maternal age. *Conclusions:* In Colombia, first help to suspect diagnosed DS in utero is second trimester ultrasound. Maternal age, anxiety and impaired nuchal translucency also play an important role in this diagnosis.

KEY WORDS: *Down syndrome, prenatal diagnosis, invasive procedures, karyotype*

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down (SD) es causado por la presencia de un fragmento extra del cromosoma 21, 21q22.12 a 22.2 (1). El 95% de los casos se presentan por un cromosoma 21 completo adicional, produciendo una trisomía 21 libre. El resto de los pacientes tienen extra solo la región crítica del cromosoma 21 (2).

Es la alteración cromosómica más frecuente en nacidos vivos, ocurre en 1 de cada 600 a 800 nacimientos (3). Los pacientes afectados tienen un fenotipo que incluye retardo mental, baja talla, obesidad, facie característica, defectos cardiovasculares, deficiencias inmunológicas, pliegue palmar único, hipotonía, hipotiroidismo, malformaciones esqueléticas, entre otros (4). En la actualidad, se han considerado 3 factores de riesgo como probables agentes etiológicos de la trisomía 21, como son las anomalías cromosómicas de los padres capaces de inducir una no disyunción meiótica secundaria, la exposición precigótica materna a radiaciones ionizantes y la edad materna avanzada (5).

El diagnóstico prenatal confirmatorio del SD se realiza a través del cariotipo (FISH, MLPA o Hibridación genómica comparativa), analizando muestras obtenidas de alguno de los productos de la gestación a través de biopsia de vellosidad corial, amniocentesis o cordocentesis (6,7). Las estrategias de detección convencionales suelen clasificar a las pacientes como de alto y bajo riesgo para que su gestación tenga SD, esta clasificación suele sustentarse en edad materna, pruebas no invasivas realizadas en sangre materna y por marcadores ecográficos de alteraciones cromosómicas. Recientemente se ha implementado pruebas moleculares que analizan DNA fetal en sangre materna y que diagnostican SD con sensibilidad y especificidad superiores al 99% (7,8). Según los resultados de estas pruebas y en consenso con los padres se toma la decisión de realizar o no un procedimiento invasivo teniendo en cuenta el riesgo de pérdida del embarazo secundario al procedimiento.

El objetivo de este estudio es analizar y caracterizar las indicaciones de los procedimientos invasivos prenatales que se les realizó cariotipo y específicamente a las que tuvieron diagnóstico de SD, en un laboratorio de referencia de citogenética de la ciudad de Cali, Colombia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de diseño transversal para caracterizar las indicaciones de amniocentesis, biopsia de vellosidad coriónica o cordocentesis en un centro de diagnóstico genético en Cali, Colombia. Los sujetos de estudio corresponden a todas las muestras de embarazos, que se procesaron en un instituto de genética médica de Cali entre el 1 de enero de 2013 y el 28 de febrero de 2015. En ese período se procesaron 738 muestras, de las cuales se descartaron 115 (15,6%), por falta de datos sobre la indicación del examen o la edad materna, de estos ninguno tuvo diagnóstico de SD. El diagnóstico invasivo se realizó mediante cordocentesis, amniocentesis, biopsia de vellosidad coriónica y el cariotipo se realizó con tinción de Giemsa obteniéndose un mínimo de resolución de 450 bandas.

Para realizar el análisis, se dividieron las edades de las embarazadas según tres grupos de edad 1) igual o menor de 34 años 2) entre 35 a 39 años y 3) 40 o más años, de acuerdo al riesgo de cromosopatía según la literatura (5). Además, la indicación médica para la realización de cariotipo en el embarazo, se agruparon en las categorías que aparecen en la Tabla I.

El análisis estadístico utilizó dos abordajes: 1) En el grupo de pacientes con examen final positivo para Trisomía 21, se determinó la dependencia entre el tipo de indicación para examen de cromosomopatía y los grupos de edad mediante la prueba exacta de Fisher (Tabla I), y excluyendo el grupo de edad mayor y la indicación por edad. 2) Se calculó el Valor Predictivo Positivo y el Intervalo de Confianza al 95% (IC95%) de cada indicación de examen invasivo para el diagnóstico de Trisomía 21.

Tabla I
INDICACIONES DE PROCEDIMIENTOS INVASIVOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE DOWN

Indicación de diagnóstico invasivo	≤34 años		35-39 años		≥40 años		Total		Pruebas realizadas*
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Malformación en ECO**	8	57,1	9	42,9	3	33,3	20	45,4	306
SN*** + otro marcador ECO	2	14,3	2	9,5	0	0,0	4	9,1	7
Solo SN alterada	2	14,3	3	14,3	0	0,0	5	11,4	75
Edad materna	0	0,0	0	0,0	6	66,7	6	13,6	140
Ansiedad	1	7,1	4	19,1	0	0,0	5	11,4	43
Antecedente de alteración cromosómica	0	0,0	1	4,8	0	0,0	1	2,3	23
Tamizaje genético ****	1	7,1	2	9,5	0	0,0	3	6,8	23
Tres o más abortos previos	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	6
Total	14	100	21	100	9	100	44	100	623

* Número de pruebas realizadas, incluyendo pruebas negativas. **ECO: Ecografía. ***SN: Sonolucencia nual. ****Tamizaje genético en primer trimestre incluye: ecografía semana 11 a 14 de gestación, cuantificación de la fracción libre de la Beta HCG, proteína plasmática asociada al embarazo. Prueba de Fisher de Independencia para toda la tabla: 0,005. Prueba de Fisher de Independencia, sin incluir la indicación por edad materna: 0,975.

RESULTADOS

En este estudio, se accedió a la información sobre 623 mujeres gestantes con alguna indicación para el diagnóstico prenatal invasivo de alteraciones cromosómicas, de las cuales 9 (1,2%) fueron embarazos gemelares, pero a ninguno de aquellos se les tomó dos muestras. Estos procedimientos invasivos se dividieron de la siguiente manera según el tipo de procedimiento invasivo: amniocentesis: 547, biopsia de vellosidad coriónica: 53, cordocentesis: 23. Además, se hicieron análisis según edad de la madre y estas muestras se dividieron en gestantes de 34 años o menos 331 (53,1%), gestantes de 35 a 39 años de edad: 110 (17,7%), gestantes de 40 años o más: 182 (29,2%). Del total de los exámenes invasivos realizados, 44 (7,1%; IC95% 5,2%-9,4%) tuvieron un diagnóstico de SD en el cariotipo.

El procedimiento invasivo prenatal con el que se diagnosticó SD se realizó en el primer trimestre en 5 casos (11,4%), en segundo trimestre en 37 casos (84,1%) y en tercer trimestre en 2 casos (4,5%).

En la Tabla II, se presenta la distribución porcentual de las indicaciones de los procedimientos invasivos prenatales para el diagnóstico de alteraciones cromosómicas incluyendo SD. El análisis de esa tabla indica que existe una asociación entre la indicación para el diagnóstico final de Trisomía 21 y el grupo de edad de madres de 40 años y más, a expensas de la indicación por la edad materna (Prueba de Fisher, $p=0,005$).

Como este resultado es tautológico, entonces se excluyó ese grupo de edad y se repitió al análisis de dependencia, con un resultado de la prueba exacta de Fisher de $p=0,975$, mostrando que no existe una asociación entre los dos grupos de gestantes menores a 40 años de edad y la indicación de cariotipo por procedimiento invasivo en los fetos que tuvieron un resultado positivo de Trisomía 21.

DISCUSIÓN

El diagnóstico prenatal de SD y de otras anomalías cromosómicas se ha realizado por más de 40 años y durante todo el tiempo ha evolucionado mejorando los criterios para disminuir el número de procedimientos invasivos necesarios para lograr el diagnóstico, todo esto de la mano del avance de la ecografía prenatal y de las técnicas moleculares para la cuantificación de proteínas y análisis de ADN. Durante los años 70's, la edad materna sobre los 35 años era el único factor de riesgo usado para sospechar anomalías cromosómicas y sugerir a las pacientes un procedimiento invasivo como la amniocentesis para realizar un cariotipo en líquido amniótico y hacer el diagnóstico. Con esta metodología se lograba diagnosticar menos de un tercio de los casos de SD; además, de todas esas mujeres mayores de 35 años sometidas al procedimiento, solo el 2% tendría una alteración cromosómica en el cariotipo (9).

Tabla II
VALOR PREDICTIVO POSITIVO PARA EL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE DOWN
DE LAS INDICACIONES DE PROCEDIMIENTO INVASIVO

Indicación de diagnóstico invasivo	≤ 30 años	35 a 39 años	≥ 40 años	Total	Fisher
	% (IC95%)	% (IC95%)	% (IC95%)	% (IC95%)	p =
Malformación en ECO*	3,5 (1,5 – 6,7)	19,2 (9,1– 33,3)	10,7 (2,3 – 28,2)	6,5 (4,0 – 9,9)	0,001
SN** + otro marcador en ECO de primer trimestre	50,0 (6,8 – 93,2)	100,0 (15,81– 100)	0,0 (0 – 97,5)	60,0 (14,7 – 94,7)	0,429
Solo SN alterada en ECO	3,9 (0,5 – 13,2)	16,7 (3,6 – 41,4)	0,0 (0 – 52,2)	6,7 (2,2 – 14,9)	0,177
Edad materna	NA	NA	4,3 (1,6 – 9,1)	4,3 (1,6 – 9,1)	NA
Ansiedad	2,6 (0,1 – 13,5)	40,0 (12,2 – 73,8)	NA	10,2 (3,4 – 22,2)	0,004
Antecedente de alteración cromosómica	0,0 (0,0 – 28,5)	16,7 (0,4 – 64,1)	0,0 (0 – 45,9)	4,4 (0,1 – 22,0)	0,522
Tamizaje genético***	10,0 (0,3 – 44,5)	22,2 (2,8 – 60,0)	0,0 (0 – 60,2)	13,0 (2,8 – 33,6)	0,771
Tres o más abortos previos	0,0 (0 – 97,5)	0,0 (0 – 60,2)	0,0 (0 – 97,5)	0,0 (0 – 45,9)	NA
Total	4,1 (2,2 – 6,8)	22,1 (14,2 – 31,8)	4,9 (2,2 – 9,0)	7,1 (5,2 – 9,4)	0,000

*ECO: Ecografía. **SN: Sonolucencia nucal. ***Tamizaje genético en primer trimestre incluye: ecografía semana 11 a 14 de gestación, cuantificación de la fracción libre de la Beta HCG, proteína plasmática asociada al embarazo. NA: No aplicable.

Dado que ese protocolo era poco eficiente se buscaron otros parámetros que mejoraran las probabilidades de diagnóstico versus los riesgos de los procedimientos invasivos como las pérdidas fetales. Así, a finales de los 80's y comienzos de los 90's, a la edad se le sumaron marcadores en suero materno durante el segundo trimestre que mejoraron considerablemente el diagnóstico prenatal de aneuploidías, pasando del marcador doble (alfafetoproteína y fracción beta de la hormona gonadotropina coriónica), al triple (el doble más estradiol) y al cuádruple (el triple más inhibina A), todos estos marcadores como pruebas que mejoraban la detección de SD. En esas mismas décadas se desarrolla y masifica la ecografía obstétrica y de la mano se perfecciona la biopsia de vellosidad corial; esta última que si bien aumenta el riesgo de pérdida de los embarazos secundario al procedimiento, disminuye la edad gestacional de realizar el diagnóstico. Al ser los marcadores bioquímicos mencionados de segundo trimestre, se continua la búsqueda de pruebas que sugieran el diagnóstico de anomalías cromosómicas en el primer trimestre y se llega a los marcadores combinados (ecográficos y bioquímicos) (9,10).

A finales de los 90's y comienzos del siglo XXI, el "test combinado", durante el primer trimestre, pasó a ser la mejor opción. Este consiste en un análisis

de la sumatoria de resultados del grosor de la sonolucencia nucal, presencia o ausencia del hueso nasal más la medición de las concentraciones en suero materno de proteínas placentarias como fracción libre de la porción beta de la hormona gonadotropina coriónica humana y la proteína A asociada a embarazo (PAPP-A), llegando con estos a tasas de detección de más del 90% (9,11). En el 2011, se introdujo el uso del análisis de ADN fetal libre en sangre materna, el cual tiene una tasa de detección de SD de 99%, con una especificidad también del 99%; en la práctica, el uso de esta prueba podría resultar en una reducción significativa en los procedimientos invasivos para lograr diagnóstico prenatal de SD (8,9,12).

Sin embargo, en este estudio, en el que se diagnosticaron in útero 44 casos de SD, las indicaciones de los procedimientos invasivos para lograr el diagnóstico fueron en un 45,4% malformaciones anatómicas fetales diagnosticadas por ecografía, hallazgo que es similar a lo encontrado por Bornstein y cols en 2010 (13), quien compara las indicaciones de procedimientos invasivos con los cuales se hace diagnóstico de SD por trisomía libre vs. SD por otras presentaciones citogenéticas, entre los años 2000 y 2006; se reportó que de 1011 casos de trisomía 21 libre, la indicación del procedimiento invasivo fue

anormalidades en la ecografía en el 49,7% de los casos. Frecuencia similar encontrada en los resultados de los dos estudios, uno en un país desarrollado y otro en un país en vía de desarrollo, los que muestran que la primera ayuda diagnóstica para sospechar el SD in útero es la ecografía de segundo trimestre. También, estos resultados contrastan con la evolución del diagnóstico prenatal de SD relatado en los primeros párrafos, en donde se muestra que este diagnóstico se puede lograr con indicaciones encontradas en el primer trimestre con tasas superiores al 90% (8-12).

No obstante, Bornstein y cols (13), reportan que el 6,8% de las indicaciones de los procedimientos invasivos fueron por tamizaje genético positivo en el primer trimestre y en nuestro estudio fue del 6,8%, datos idénticos. Sin embargo, aquí reportamos que por la observación de marcadores ecográficos del primer trimestre (sonolucencia nucal alterada y sonolucencia nucal alterada más otro marcador ecográfico), se indicaron el 20,5% de los procedimientos invasivos que diagnosticaron SD, mostrando que las indicaciones del procedimiento invasivo se consiguieron en el 27,3% de los casos en el primer trimestre, permitiendo realizarse el procedimiento y a las pacientes tomar decisiones a más temprana edad gestacional sobre la continuidad del embarazo.

Las diferencias en los resultados entre los dos estudios radican en que Bornstein y cols (13) describen que el 37,6% de las indicaciones de los procedimientos invasivos en esos embarazos fueron por un tamizaje positivo en el segundo trimestre y en nuestro estudio ningún caso tuvo esa indicación. En contraste, en este estudio reportamos que la edad y ansiedad materna suman un 25,0% de las indicaciones en fetos con SD; mientras que Bornstein y cols no reportaron ningún feto bajo esas indicaciones. Sugiriendo estos hallazgos que en nuestra población la edad materna y la ansiedad juegan un papel importante, siendo un cuarto de las indicaciones de los procedimientos invasivos, mostrando un pobre desarrollo de las pruebas de tamizaje en diagnóstico prenatal.

A su vez, la sospecha diagnóstica se hizo en el segundo trimestre casi en la mitad de los casos. Mostrando los resultados que la primera ayuda diagnóstica para sospechar el SD es la ecografía de segundo trimestre. Es probable que estos hallazgos sean similares en otros países en Latinoamérica.

Por otro lado el análisis sobre la edad materna y el diagnóstico in útero de SD, no mostró diferencias respecto a la indicación para procedimiento invasivo para el cariotipo entre los grupos de edad materna de 34 años o menos y de 35 a 39 años. Cuando se incluye en las comparaciones el grupo de edad de 40 años y más, se encuentra que la indicación de la edad materna presenta una diferencia significativa para este subgrupo, lo cual se debe

a esta indicación especial para las gestantes en esa edad. Además, se encontró un mayor valor predictivo positivo de los procedimientos invasivos para SD en el grupo de edad materna de 35 a 39 años (22,1%) en comparación con el grupo de gestantes de 40 años y mayores (4,9%), contrario a lo reportado en la literatura (14-16). Este hallazgo podría ser explicado porque en el grupo de 35 a 39 años, la indicación del procedimiento invasivo no fue la edad materna en ninguna de las gestantes, y las indicaciones para un diagnóstico invasivo fueron en su mayoría guiadas a partir de tamizajes positivos durante el control prenatal (80,9%; ver Tabla I), lo cual incrementa la probabilidad de un resultado positivo en el grupo que se ha filtrado mediante el tamizaje. En contraste, en el grupo de 40 años o mayores, la edad materna fue la única indicación en la mayoría (66,7%) de los fetos con SD; cuyo valor predictivo positivo para SD es bajo (4,3%; ver Tabla II).

La ecografía obstétrica ha sido protocolizada en Colombia, y otros países de Latinoamérica, dentro del esquema básico de atención en el control prenatal. Por ejemplo en Colombia en la norma de atención a la embarazada emitida por el Ministerio de Salud en el año 2000 sugerían una única ecografía, entre las 20 y 24 semanas de gestación (17); mientras que en la Guía Integral de Atención en la embarazada del 2013 establece como obligatorio dos ecografías, una entre las 10 semanas más 6 días y las 13 semanas más 6 días, y otra entre las 18 semanas y 23 semanas más 6 días (18). Lográndose la masificación de esta herramienta diagnóstica que además de detectar anomalías congénitas facilita establecer la edad gestacional (19).

Esta sería una posible explicación a que en este estudio, los hallazgos ecográficos, en su conjunto, hayan sido indicación para procedimientos invasivos que llevaron al diagnóstico de SD en el 65,9% de los casos diagnosticados.

En contraste, el tamizaje bioquímico del segundo trimestre, el test combinado y el análisis del ADN fetal son pruebas que no cubren el sistema nacional de salud y los pacientes deben pagar éstos exámenes, por tanto están restringidos al segmento de población que tiene los recursos económicos necesarios. Esta limitante contribuye a que no sea una herramienta frecuentemente utilizada para el diagnóstico prenatal del SD, a diferencia de la ecografía obstétrica, obligatoriamente gratuita en toda embarazada.

CONCLUSIONES

Los resultados aquí presentados nos sugieren que no se ha logrado masificar el uso de los marcadores bioquímicos en segundo trimestre o el test combinado en el primer trimestre de gestación en nuestra población. En cambio los hallazgos

ecográficos en el primer y segundo trimestre del embarazo alcanzaron a ser la indicación para procedimientos invasivos que llevaron al diagnóstico de SD en 2 tercios de los casos; la edad materna continúa siendo una indicación importante de los procedimientos invasivos.

REFERENCIAS

1. Montoya J, Peña A, Satizabal J, García F. Análisis Sistémico in silico de la expresión diferencial de genes localizados en la región crítica del síndrome de Down (dscr) en el cerebro humano. *Rev Fac Med* 2012;20(1):15-26.
2. Ramírez R, Isaza C, Gutierrez M. La incidencia del síndrome de Down en Cali. *Rev Colombia Med* 1996;27:138-42.
3. Al-Biltagi M. Echocardiography in children with Down syndrome. *World J Clin Pediatr* 2013;2(4):36-45
4. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. Número MIM: {190685}; {06/09/2015}{25/05/2015}: Disponible en: <http://omim.org/>
5. Nazer J, Cifuentes L. Estudio epidemiológico global del síndrome de Down. *Rev Chil Pediatr* 2011;82(2):105-12.
6. Gratacós E, Nicolaides K. Clinical perspective of cell-free DNA testing for fetal aneuploidies. *Rev Fetal Diagn Ther* 2014;35(3):151-6.
7. Li W, Wang P, Chuang C, Chang Y, Yang M, Chih-Yao, Chao K, Yen M. Noninvasive prenatal testing for fetal trisomy in a mixed risk factors pregnancy population. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2015;54(2):122-5.
8. Norton M, Jacobsson B, Swamy G, Laurent L, Ranzi A, Brar H, Tomlinson M, Pereira L, Spitz J, Hollemon D, Cuckle H, Musci T, Wapner R. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med* 2015;372(17):1589-97.
9. Borrell A, Stergiotou I. Cell-free DNA testing: inadequate implementation of an outstanding technique. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45: 508-11.
10. Wald N, Watt H, Hackshaw A. Integrated screening for Down's Syndrome based on tests performed during the first and second trimesters. *N Engl J Med* 1999;341:461-7
11. Norwitz E, Levy B. Noninvasive Prenatal Testing: The Future Is Now. *Rev Obstet Gynecol* 2013;6(2):48-62.
12. Everett T, Chitty L. Cell-free fetal DNA: the new tool in fetal medicine. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(5):499-507.
13. Bornstein E, Lenchner E, Donnenfeld A, Jodicke C, Keeler SM, Kapp S, Divon MY. Complete trisomy 21 vs translocation Down syndrome: a comparison of modes of ascertainment. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(4):391.e1-5.
14. Sherman S, Freeman S, Allen E, Lamb N. Risk factors for nondisjunction of trisomy 21. *Cytogenet Genome Res* 2005;111(3-4):273-80.
15. Nazer J, Cifuentes L, Águila A, Ureta P, Bello MP, Correa F, et al. Edad materna y malformaciones congénitas: Un registro de 35 años, 1970-2005. *Rev Méd Chile* 2007;135:1463-69.
16. Pachajoa H, Caicedo C, Saldarriaga W, Méndez F. Prevalencia de defectos congénitos en un hospital de tercer nivel en Cali (Colombia) 2004-2008. Asociación con edad materna. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2011;62(2):155-60.
17. Ministerio de Protección Social. Norma técnica para la detección temprana de las alteraciones del embarazo. 2000. Bogotá DC. Ministerio de Salud, Dirección General de Promoción y Prevención. 17 pp.
18. Ministerio de Salud y Protección Social-Colciencias. Guías de práctica clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio. Guía No. 11-15. Bogotá, Colombia; 2013.
19. Saldarriaga W, Ruíz F, Fandiño-Losada A, Cruz M, Isaza C. Evaluation of prenatal diagnosis of congenital anomalies diagnosable by prenatal ultrasound in patients in neonatal intensive care units of Cali, Colombia. *Rev Colomb Med* 45(1):32-38.

Trabajos Originales

Utilidad de la detección de virus papiloma de alto riesgo en pacientes con citología atípica y de neoplasia intraepitelial de bajo grado de cuello uterino

Roberto Yazigi I.¹, Alberto Selman A.¹, Oscar Puga S.¹, Luis Contreras M.²

¹Unidad de Oncología Ginecológica, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Clínica Las Condes. ²Departamento de Anatomía Patológica, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

RESUMEN

Antecedentes: La citología cervical atípica y de bajo grado son hallazgos frecuentes pero no siempre relevantes. **Objetivo:** Estudio prospectivo que analiza la utilidad de la determinación del virus papiloma humano (VPH) de alto riesgo, en detectar patología intraepitelial de alto grado. **Método:** 94 pacientes con citología atípica y 116 pacientes con citología de NIE 1 fueron evaluadas con la prueba de VPH de alto riesgo. **Resultados:** En pacientes con citología atípica, la prueba positiva de VPH identificó a 23% con patología de alto grado versus solo en 4% en aquellas con prueba negativa ($p=0,0124$). En pacientes con citología de NIE 1, la prueba positiva de VPH identificó a 13% con patología de alto grado versus en 5,5% en aquellas con prueba negativa ($p=0,6923$). **Conclusiones:** La determinación de presencia viral de alto riesgo es un examen útil en pacientes con citología atípica pero no contribuye en pacientes con citología de NIE 1.

PALABRAS CLAVES: *Test VPH, citología atípica, neoplasia intraepitelial*

SUMMARY

Background: Atypical and low grade cervical cytology are frequent findings, however, not always relevant. **Aims:** Prospective study, that analyzes the usefulness of determining high risk human papilloma virus test (HPV), in detecting high grade intra epithelial neoplasia in these patients. **Method:** 94 patients with atypical cytology and 116 patients with CIN 1 cytology were evaluated with the high risk HPV test. **Results:** In patients with atypical cytology, a positive HPV test identified 23% with high grade CIN versus only in 4% when the test was negative ($p=0.0124$). In patients with CIN 1 cytology, a positive test identified 13% with high grade CIN versus 5.5% in those with a negative test ($p=0.6923$). **Conclusion:** High risk HPV determination is a useful test in patients with atypical cytology, however non contributory in patients with low grade CIN cytology.

KEY WORDS: *HPV test, atypical cytology, intra epithelial neoplasia*

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino es precedido por lesiones precursoras: neoplasia intraepitelial (NIE), de bajo grado (NIE 1) y de alto grado (NIE 2 y 3). Las primeras tienen escaso potencial de transfor-

mación maligna, regresando con frecuencia espontáneamente. Por otro lado, las de alto grado pueden progresar a cáncer en un lapso variable de tiempo. La relación existente entre la infección por el virus del papiloma humano (VPH) y estas lesiones ha sido reconocida desde hace muchos años (1).

La prevención de este cáncer ha sido tradicionalmente a través de la detección de las lesiones preneoplásicas (NIE) mediante el examen de Papanicolaou, sin embargo, la implementación del test de VPH ha generado nuevas estrategias para su prevención, que van desde la pesquisa dual, combinando la citología convencional con la determinación viral, hasta recientemente, la sugerencia de reemplazarlo totalmente por el test viral (2,3). Un metaanálisis ha sugerido que como pesquisa inicial, la determinación viral tiene mayor sensibilidad que la citología, pero una menor especificidad para determinar la presencia de estas lesiones cervicales (4), generando en consecuencia un sinnúmero de evaluaciones innecesarias.

El objetivo de este estudio fue analizar cómo contribuye en nuestra práctica clínica la determinación de la presencia de VPH, en el manejo de pacientes que se presentaron con los dos tipos de alteraciones citológicas más frecuentes: citología atípica y citología de NIE de bajo grado.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio prospectivo en pacientes que fueron derivadas para colposcopia a la Unidad de Oncología Ginecológica de Clínica Las Condes (CLC). Se incluyeron aquellas que tenían dos citologías atípicas consecutivas (dentro de un plazo de 60 días) o bien tenían una citología de NIE 1. El colposcopista obtuvo una muestra cervical de citología en fase líquida para determinación viral. Tanto el estudio citológico, virológico, colposcópico y patológico fueron realizados en CLC.

El método de determinación viral usado fue el de Amplicor (Roche) (5), que utiliza la amplificación de Polimerasa en Cadena (PCR) de la región L1 del genoma de VPH y la hibridación de ácidos nucleicos para la detección de los genotipos de alto riesgo. Este examen detecta la presencia de uno o más de los siguientes genotipos de alto riesgo: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68. Es necesario recordar que la negatividad del test de VPH, no descarta la presencia de VPH de bajo grado.

En el período comprendido entre marzo de 2008 y junio de 2010 ingresaron 210 pacientes. De ellas, 94 tuvieron citología atípica y 116 citología de NIE 1. La mediana de seguimiento fue de 40 meses.

El diagnóstico final se determinó por biopsia o por seguimiento citológico en aquellos casos en que se desestimó efectuarla. Esta investigación fue aprobada por el Comité de Ética de la Institución. El análisis estadístico utilizado fue la prueba de Fisher.

RESULTADOS

El análisis de la presencia viral en la población en estudio se presenta en la Tabla I. Este resultado

ya sugiere que la citología atípica y la citología NIE son dos situaciones disímiles, no debiendo por ende, analizarse conjuntamente, ya que en nuestro estudio, el VPH está presente solo en el 28% de las citologías atípicas versus en el 84% de las citologías NIE 1.

Tabla I
PRESENCIA DE VPH DE ALTO RIESGO

Citología	n	VPH (+)	VPH (-)
Atípico	94	26 (28%)	68 (72%)
NIE 1	116	98 (84%)	18 (16%)

Citología atípica: El resultado final de las 94 pacientes que se presentaron con citología atípica reveló la presencia de NIE de bajo grado en 30 (32%) y de alto grado en 9 (10%), para un total de 39/94 (41%). Al diferenciarlas en base a la presencia viral, vemos que cuando el test de VPH es positivo hay un 23% de pacientes con lesión de alto grado comparado a un 4% cuando el test viral es negativo (Tabla II), diferencia significativa ($p=0,0124$), sugiriendo la utilidad del test de VPH en pacientes con citología atípica.

Tabla II
CITOLOGÍA ATÍPICA: VPH VERSUS PATOLOGÍA

VPH	n	NIE bajo grado	NIE alto grado
Positivo	26	12/26 (46%)	6/26 (23%)
Negativo	68	18/68 (26%)	3/68 (4%)
Total	94	30/94 (32%)	9/94 (10%)

Tratamiento en citología atípica: De las 94 pacientes, 70 (74%) se dejaron en observación, 50 de las cuales (74%) se normalizaron espontáneamente, y 24 (26%) requirieron tratamiento: extirpación de pólipo endocervical en 4, criocauterización en 7, vaporización con láser en 1, cono con asa en 11 y cono frío en 1.

Citología de Bajo Grado (NIE 1): El resultado final de las 116 pacientes que se presentaron con citología de bajo grado (NIE 1), confirmó la presencia de NIE de bajo grado en 63 (54%) y de alto grado en 14 (12%), para un total de 77/116 (66%). Al diferenciarlas en base a la presencia viral, vemos que cuando el test de VPH es positivo hay un 13% de pacientes con lesión de alto grado comparado a un 5,5% cuando el test viral fue negativo (Tabla III), diferencia no significativa ($p=0,693$), sugiriendo la escasa utilidad del test de VPH en pacientes con citología de bajo grado.

Tabla III
CITOLOGÍA NIE 1: VPH VERSUS PATOLOGÍA

VPH	n	NIE bajo grado	NIE alto grado
Positivo	98	53/98 (54%)	13/98 (13%)
Negativo	18	10/18 (56%)	1/18 (5,5%)
Total	116	63/116 (54%)	14/116 (12%)

Tratamiento en citología de bajo grado (NIE 1): De las 116 pacientes, 79 (68%) se dejaron en observación y 37 requirieron tratamiento. De las 79 dejadas en observación se perdieron 9 de seguimiento; de las 70 con seguimiento, 67 (96%) se normalizaron espontáneamente. Las otras 37 fueron tratadas de la siguiente manera: extirpación de pólipo endocervical en 1, cauterización con ácido tricloro acético en 1, criocauterización en 21, cono con asa en 13 y cono frío en 1. El tiempo de regresión espontánea fue menor a 12 meses en 53%, de 12 a 24 meses en 37% y mayor a 24 meses en 10%.

DISCUSIÓN

Este estudio prospectivo tiene como objetivo responder una pregunta simple: ¿cuál es la utilidad de determinar la presencia de VPH de alto riesgo en pacientes con citología cervical atípica y en pacientes con citología cervical de NIE 1?

La rutina habitual en nuestra práctica consiste en que pacientes con dos citologías atípicas consecutivas o con NIE 1 son derivadas a colposcopia, de manera que el determinar la presencia viral podría obviarse dicha derivación si el test fuera negativo, ya que serían catalogadas como de bajo riesgo.

Sabemos que la citología atípica obedece a diversas causas: metaplasia inmadura, cervicitis crónica, atrofia genital, vaginitis, etc. Por lo que no sorprende que en solo el 28% de ellas el VPH esté involucrado, a diferencia de aquellas con NIE en que casi todas guardan relación con VPH, en nuestro estudio, el 84% con VPH de alto riesgo, seguramente las restantes tenían VPH de bajo riesgo, que no fue genotipificado por el test de Amplicor.

El hecho de que la mayoría de aquellas con NIE 1 tuvieran virus de alto riesgo, sugiere que su regresión a la normalidad no se debe a que estas pacientes estén colonizadas por VPH de bajo riesgo (a diferencia de NIE de alto grado), sino de algunos otros factores que inciden en su persistencia y que aún desconocemos. Los resultados presentados indican que la determinación viral no cumple ningún propósito en pacientes que se presentan con citología de NIE, ya que casi todas terminarán efectuándose colposcopia, además de haber incurrido en el gasto adicional de haberse hecho el test virológico.

Distinto es el caso en aquellas con citología atípica, en las cuales un 72% (aquellas con VPH negativo) habrían podido evitar la evaluación colposcópica y podrían haber sido seguidas con citología periódica, demostrando así, en este grupo de pacientes la utilidad de la prueba, tal como se ha comunicado en publicaciones internacionales anteriores (2).

De manera que podemos concluir, que desde el punto de vista estrictamente médico, la determinación viral es útil en pacientes con citología atípica y de escasa utilidad en pacientes con citología de NIE 1. Hay sin embargo otros tres factores adicionales a tomar en cuenta para la decisión de efectuar o no la prueba de VPH:

El primer factor es el costo del examen, imposible de analizar en este estudio, ya que su valor y cobertura puede variar significativamente según el ámbito (privado o público) en el que se realice. Sin embargo es menester tomarlo en consideración por el médico que conozca este factor en su práctica. Esto es importante sobre todo en las pacientes que tienen alta posibilidad de terminar costeadando el test viral y adicionalmente la colposcopia.

El segundo factor a considerar es del ámbito ético: por un lado está la paciente que quiere hacerse el examen, esto corresponde a la autonomía, en la cual ella tiene el derecho a solicitarlo y los médicos el deber de indicarlo. Por otro lado está la no-maleficencia, en este caso entendida como: solicitar un examen que no es indispensable para su manejo clínico y que sin embargo le produzca ansiedad y daño psicológico. Este último punto se entrelaza con el próximo factor.

El tercer factor tiene que ver con las consecuencias psico-sociales de evidenciar la positividad del test viral. En nuestra práctica es frecuente que las pacientes hagan preguntas que relacionan la citología con la esfera sexual, con todas las repercusiones relacionales que esto pueda traer. Pues bien, la inmensa mayoría de las pacientes preguntarán lo básico, y aceptarán quedarse con la duda en los puntos relacionados a la fidelidad. Pero ya al presentar el test viral positivo (no solicitado por ella), no habrá lugar a duda y las consecuencias son pre-visibles.

No es siempre fácil poner todos estos factores en contexto, ya que no siguen una lógica lineal sino que provienen de diferentes vertientes: médica, económica, ética y psicosocial. Pero ahí es donde el médico que conoce a su paciente debe tomar la mejor decisión desde el punto de vista de su salud física y psicológica.

CONCLUSIÓN

Nuestra investigación sugiere que determinar la presencia del virus de papiloma humano de alto riesgo es útil en pacientes con citologías atípicas

consecutivas, pero no contribuye mayormente al manejo terapéutico en pacientes con citología de bajo grado (NIE 1), y en estas últimas podría obviarse.

REFERENCIAS

1. zur Hausen H. Papillomaviruses in anogenital cancer as a model to understand the role of viruses in human cancers. *Cancer Res* 1989;49:4677-81.
2. Massad S, Einstein M, Huh W, Katki H. 2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol* 2013;121:829-45.
3. Ferreccio C, Barriga MI, Lagos M, Ibáñez C, Poggi H, González F, et al. Screening trial of human papillomavirus for early detection in cervical cancer in Santiago, Chile. *Int J Cancer* 2013;132:916-23.
4. Franco EL. Primary screening of cervical cancer with human papillomavirus test. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:89-96.
5. Brummer O, Hollwitz B, Bohmer G, Kunhle H, Petry K. Human papillomavirus-type persistence patterns predict the clinical outcome of cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2006;102:517-22.

Trabajos Originales

Severidad de la inflamación en los reportes de Papanicolaou según agente etiológico encontrado en un hospital público del norte de Perú

Susy Bazán-Ruiz^{1,a}, Danai Valladares-Garrido^{2,a}, Yamalí Benites-Cóndor^{3,a}, Guido Bendezú-Quispe^{4,b}, Muchín Ruiz-Leud^{5,c}, Christian R. Mejía.^{6,a}

¹Universidad César Vallejo – filial Piura. ²Unidad de apoyo a la docencia e investigación (UADI), Hospital de Apoyo II-2, Sullana, Piura. ³Universidad Privada Antenor Orrego, Piura. ⁴Universidad Nacional San Luis Gonzaga, Ica. ⁵Hospital de la Amistad Perú-Corea II-2 Santa Rosa, Piura. ⁶Escuela de Medicina Humana, Universidad Continental. Huancayo, Perú.

^aMédico Cirujano. ^bEstudiante de Medicina. ^cMédico Anatómo Patóloga.

RESUMEN

Antecedentes. Las infecciones de transmisión sexual son un problema de salud con implicancias diversas, los factores asociados varían desde el inicio de las relaciones sexuales, número de parejas, uso de métodos anticonceptivos, entre otros. Mediante la citología se puede evaluar los cambios inflamatorios y la presencia de agentes patógenos; la relación entre los factores antes mencionados es conocida pero poco estudiada aún. **Objetivo:** Determinar la asociación entre el grado de severidad del reporte y el agente etiológico encontrado en la citología cérvico-vaginal. **Métodos:** Estudio transversal analítico, de los reportes de Papanicolaous del consultorio de ginecología y obstetricia del Hospital de Apoyo-Sullana II-2, Piura-Perú, 2007-2011. Se realizó un muestreo por conveniencia tipo censal (n=1535). Obteniendo datos del tipo de agente según el grado de inflamación, se realizó análisis descriptivos y analíticos, usando las pruebas chi² y U de Mann Whitney. **Resultados:** La mediana de edades de las pacientes fue 36 años. Se encontró agentes patógenos en el 34% de muestras; las más frecuentes fueron la *Cándida* (64%) y la *Gardnerella* (28%). Se encontró una fuerte asociación entre la severidad de la inflamación y la presencia de *Gardnerella* (p<0,001), *Trichomonas* (p<0,001), la co-infección de dos gérmenes (p<0,001) y por cada año extra de edad de la paciente (p<0,001). **Conclusiones:** La severidad del reporte de Papanicolau está asociada al tipo de germen, la co-infección y la edad de la paciente. Esto debe ser tomado en cuenta para el manejo terapéutico en poblaciones similares.

PALABRAS CLAVE: *Papanicolaou, citología cervical inflamatoria, Cándida, Trichomonas, Gardnerella*

SUMMARY

Background: Sexually transmitted infections are a health problem with many implications, associated factors, ranging from the beginning of intercourse, number of partners, contraceptive methods use, among others. By cytology can assess inflammatory changes and the presence of pathogens. The relationship between the above factors is known but there are not enough studies. **Objective:** To determine the association between the severity of the report and the etiologic agent found in the cervical-vaginal cytology. **Methods:** Cross-sectional study of Papanicolaous reports from 2007-2011 of obstetrics and gynecology's area at "Hospital de Apoyo II-2, Sullana", Piura, Peru. A convenience sampling census type (n=1535) was

performed to obtain type of agent's data according to the degree of inflammation; also descriptive and analytical analysis was performed using the tests chi-square and Mann Whitney. *Results:* The median age of patients was 36 years. Pathogens was found in 34%; the most common were *Candida* (64%) and *Gardnerella* (28%). A strong association between the severity of inflammation and the presence of *Gardnerella* ($p < 0.001$) was found; *Trichomonas* ($p < 0.001$), the co-infection of two germs ($p < 0.001$) and for each additional year of age of the patient ($p < 0.001$). *Conclusions:* The severity of the report Papanicolaous is associated with the type of germ, co-infection and the age of the patient. This should be taken into account for the therapeutic management in similar populations.

KEY WORDS: *Papanicolaou, inflammatory cervical cytology, Candida, Trichomonas, Gardnerella*

INTRODUCCIÓN

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) son un problema de salud pública mundial, la Organización Mundial de la Salud (OMS) refirió para el año 2008 un estimado de 498,9 millones de nuevos casos de ITS por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Trichomonas vaginalis*, lo que representa una estimación 11% más alta que la señalada para el año para 2005. Se conocen más de 30 agentes patógenos transmisibles, incluyendo bacterias, virus y parásitos; esto no solo genera la enfermedad, también discapacidad a largo plazo y hasta la muerte (1). Los factores de riesgo para adquirirlas son el tener actividad sexual sin protección, tener más de una pareja sexual o una considerada de alto riesgo sexual, entre las más destacadas (2,3).

La citología cérvico-vaginal posee una sensibilidad alrededor del 50% y una especificidad alta para detectar lesiones de alto grado -e incluso el cáncer- (4,5), pero también nos proporciona una información valiosa sobre el estado hormonal y la presencia de cambios inflamatorios, además de la presencia de agentes causantes de enfermedades de transmisión sexual.

Es conocida la asociación entre citología cérvico-vaginal inflamatoria con la lesión intra-epitelial cervical y el tipo de agente etiológico; la mayoría de las investigaciones en nuestro medio hacen referencia a los grados de severidad inflamatoria y agentes etiológicos predominantes (6,7,8). Al no existir muchos reportes del grado de severidad de la infección según el tipo de agente, nos planteamos el objetivo de determinar la asociación entre el grado de severidad del reporte y el agente etiológico encontrado en la citología cérvico-vaginal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño y población: Estudio transversal analítico de datos secundarios, realizado en el Hospital de Apoyo II de la provincia de Sullana-Piura, Perú. Establecimiento referencial de las regiones Piura,

Tumbes y ámbito binacional peruano-ecuatoriano de la cuenca Catamayo – Chira. Además de ello, al ser un hospital público del Ministerio de Salud (MINSA), atiende personas de distintos sectores socio-económicos, siendo similar a otros hospitales de las regiones aledañas. La población considerada para el estudio estuvo conformada por los reportes de Papanicolaous (PAPs) de los años 2007 al 2011, procedentes del consultorio de ginecología y obstetricia. Se excluyó del estudio 47 reportes, por encontrarse registros incompletos o con información no clara (tasa de pérdida: 2%). Se realizó un muestreo por conveniencia de tipo censal, ya que se usaron la totalidad de los reportes realizados en el período de estudio.

Variables: La variable dependiente principal fue la severidad del reporte de PAP, que fue consignada por los anatómo-patólogos del hospital, que tuvieron como guía para dicha detección el considerar el grado de infiltrado de polimorfocitos en la observación al microscopio. Se homogenizó el hallazgo de los distintos patógenos, para la determinación de la infección por *Candida albicans*, los expertos debían observar en el microscopio numerosas pseudo hifas y formas de levaduras extracelulares. Para la identificación de *Trichomonas* se encontró un frotis en vidrio esmerilado de color verde grisáceo y se identificó su característico núcleo oval y excéntrico, rechazado a la periferia. Se consideró infección por *Gardnerella* al frotis de color basófilo (azul-grisáceo) con bacilos cortos intracelulares adheridas al citoplasma de las células respetando al núcleo y formando así las características "células clave" "clue cells" o "células guía". Por último, el diagnóstico de infección por *Leptothrix* fue ante la identificación de bacilos largos de color gris extracelulares. También se consideró la edad de la paciente consignada en el reporte (tomada como variable cuantitativa), año de toma de muestra (variable cuantitativa) y agente etiológico encontrado mediante microscopía.

Procedimientos: Se presentó una solicitud a la jefatura del área de Patología del Hospital de Apoyo II de Sullana, con la finalidad de tener acceso al libro

de registro citopatológico de los PAP's. Obtenida su aprobación se accedió a las cifras de la cantidad de reportes durante el periodo de estudio, luego se procedió a una revisión de los reportes de PAP's y la recolección de las variables. Los datos obtenidos fueron registrados en una base de datos diseñada en el programa Microsoft Excel 2007, que posteriormente fue exportada al paquete estadístico Stata versión 11,1 (Stata Corporation, College Station, TX).

Análisis de datos: Para el análisis de datos univariados de las variables categóricas se usó las frecuencias y porcentajes, para las variables cuantitativas se analizó la normalidad mediante la prueba estadística Shapiro Wilk, reportando la mediana y rangos en todos los casos, por su distribución no normal. En el análisis bivariado se empleó la prueba del χ^2 para el cruce de dos variables categóricas y la U de Mann Withney para las variables categóricas versus las cuantitativas. Para el análisis bivariado se encontraron las razones de prevalencia (RP) y sus intervalos de confianza al 95% (IC95%). Se usó los modelos lineales generalizados (GLM) con la familia binomial, la función de enlace log y modelos robustos, para ajuste por muestras grandes. Se consideró un valor $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Ética. Se contó con el permiso de la oficina de investigación del Hospital. En el análisis de datos secundarios no se usaron los datos personales de las pacientes, manteniendo la confidencialidad de los datos. Se respetó las normas éticas vigentes basadas en el reporte Belmont.

RESULTADOS

En el período de estudio se tuvieron 2325 reportes de PAP's, la mediana de las edades de las

pacientes fue 36 años (rango: 14-84 años). La frecuencia de agentes patógenos fue del 34,1%. Siendo los gérmenes más comunes la *Cándida* (64%) y la *Gardnerella* (28%). Los otros agentes encontrados se reportan en la Tabla I.

Respecto al grado de inflamación reportado, se encontró severidad en casi la mitad de las muestras (47%), seguido de grado moderado y leve, con el 36% y 17%, respectivamente. En las muestras que indicaron presencia de *Cándida*, el grado de inflamación moderado y severo tuvo valores similares (42% y 40%, respectivamente). En el caso de *Gardnerella*, el grado de inflamación severa en el reporte se presentó en el 55%, mientras que en los reportes con presencia de *Trichomonas* la inflamación severa estuvo presente en el 88% de los casos (Figura 1).

Tabla I
HALLAZGO DE PATÓGENO ENCONTRADO EN LOS REPORTES DE PAPANICOLAOU DEL HOSPITAL DE PIURA-SULLANA, 2007-2011

Hallazgo patológico	n	(%)
Cándida	503	63,6
Cándida-Trichomona	2	0,3
Cándida-Gardnerella	9	1,1
Cándida-Leptrotrix	3	0,4
Gardnerella	227	28,4
Leptrotrix	13	1,8
Trichomona	31	3,9
Trichomona-Gardnerella	5	0,6
Total	793	100

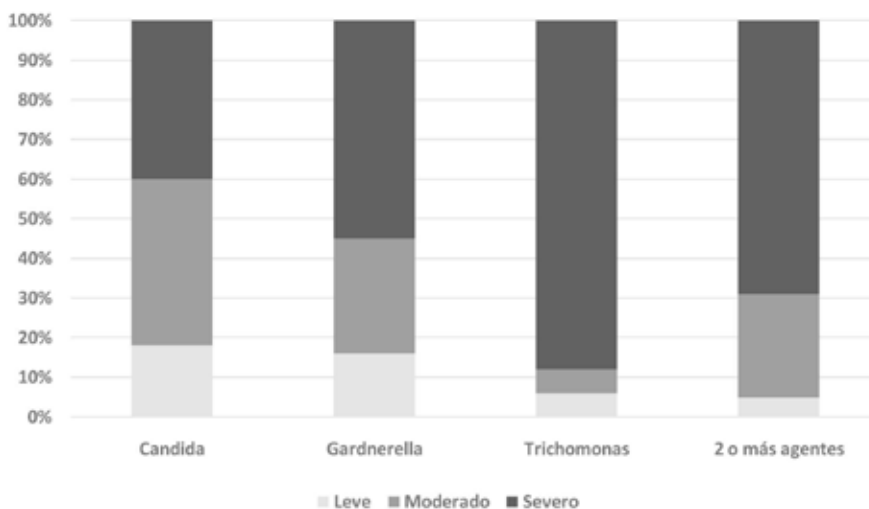


Figura 1. Grado de inflamación y agente encontrado en reportes de citología cervico-vaginal.

Al realizar el análisis bivariado de los tipos de patógenos según el grado de severidad se encontró una fuerte asociación entre la severidad de la inflamación y la presencia de *Gardnerella* ($p < 0,001$; PRc: 1,6; IC95%: 1,36-1,77); *Trichomonas* ($p < 0,001$; PRc: 2,4; IC95%: 2,07-2,77), la co-infección de dos gérmenes ($p < 0,001$; PRc: 1,9; IC95%: 1,36-2,53) y según la edad de manera cuantitativa ($p < 0,001$; PRc: 0,99; IC95%: 0,98-0,99). No hubo asociación de la severidad con la infección por *Cándida* ($p = 0,105$) (Tabla II).

DISCUSIÓN

Se encontró asociación entre el grado de severidad y las infecciones vaginales más comunes según el PAP, esto es importante ya que al identificar los agentes responsables de un mayor grado de inflamación se podría, mediante la clínica, elegir el manejo terapéutico más idóneo; siendo esto importante en el primer nivel de atención, donde se debe tener el diagnóstico mediante una prueba rápida, económica y fiable, ya que por las características sociodemográficas, la opción de derivar a un centro especializado es casi nula.

Se encontró diferencia entre las prevalencias de los agentes etiológicos más comunes, la vaginosis bacteriana tiene una etiología predominantemente

conformada por *Gardnerella*, encontrándose una prevalencia similar de casos de este agente en estudios realizados en la ciudad de Bolívar y otros en Estados Unidos, pero esta prevalencia es mayor que los resultados encontrados en Colombia y Perú, donde se reportaron frecuencias promedio de 13% (9,10).

En lo que respecta a la infección por *Cándida albicans*, los resultados de este estudio son ampliamente superiores que los encontrados en los estudios antes mencionados, que reportaron entre 5-39% (11,12,13). Sin embargo, cabe resaltar que existen variaciones en las prevalencias de los agentes encontrados por el PAP en comparación con estudios realizados en la ciudad de México, donde la candidiasis vaginal varía entre 10-25% (14,15-17).

En nuestro estudio se encontraron agentes patógenos en 32% de las muestras, lo cual es similar al encontrado en un estudio en Chile donde se reportó un 32% (18) y en Cuba un 20% (19), en los cuales se analizó una amplia población (mujeres embarazadas, en edad fértil y postmenopáusicas). Nuestros resultados sobre la prevalencia de agentes patógenos difieren con el encontrado en una población colombiana donde la afección principal fue la vaginitis con un 61% seguida de vaginosis con un 30% de casos en una población urbana (20).

Tabla II
ANÁLISIS BIVARIADO DE LA RELACIÓN ENTRE HALLAZGO PATÓGENO Y SEVERIDAD DE LA INFLAMACIÓN

Germen	Severidad n (%)		Valor p	RP (IC95%)
	Sí	No		
Cándida:				
Si	202 (23,4)	301 (20,6)	0,105	1,1 (0,98-1,25)
No	661 (76,6)	1161 (79,4)		
Gardnerella:				
Si	124 (14,4)	103 (7,1)	<0,001	1,6 (1,36-1,77)
No	739 (85,6)	1359 (92,9)		
Trichomona:				
Si	27 (3,1)	4 (0,3)	<0,001	2,4 (2,07-2,77)
No	836 (96,9)	1458 (99,7)		
Co-infección:				
Si	13 (1,5)	6 (0,4)	<0,001	1,9 (1,36-2,53)
No	850 (98,5)	1456 (99,6)		
Edad (años)				
Media (\pm DE)	35,5 (0,4)	38,6 (0,4)	<0,001	0,99 (0,98-0,99)

Valor p y razón de prevalencias (RP)/ intervalo de confianza al 95% (IC95%) obtenidas con modelos lineales generalizados, con familia binomial, función de enlace log y modelos robustos.

Respecto a la infección por trichomoniasis es importante resaltar la presencia de inflamación severa en la gran mayoría de ellas, ya que se conoce que la trichomoniasis, como mínimo, duplica el riesgo de contagio con el VIH (21) y del VPH (22), ya que el sistema inmune, al ser atacado, activa los receptores tipo Toll, lo que induce la liberación de citocinas pro-inflamatorias y quimiocinas. Estas a su vez atraen y activan las células presentadoras de antígeno y los linfocitos TCD4+, siendo estos últimos infectados por el VIH-1 (21).

En lo que respecta a *Gardnerella vaginalis*, se reporta una prevalencia de entre 15 y 30% en mujeres en edad reproductiva (23).

Se encontró una fuerte asociación entre severidad de la enfermedad y los agentes etiológicos, no se encontró referencias concluyentes de esta asociación, pero existen algunos reportes de frecuencias, como el realizado por López y cols en el 2001 (24), que encontraron que el 78,8% tenían infección cérvico-vaginal, de los cuales el 33,9% de las infecciones era causada por dos o más microorganismos. Se evidenció que las mujeres con infección genital tienen etiología mixta (94,8%) y el microorganismo más común fue *Trichomona vaginalis*, en combinación con la flora bacteriana.

En un estudio realizado en República Dominicana hubo predominancia de inflamación moderada a severa en el frotis de PAP, causada en su mayoría por *H. vaginalis*, *Cándida albicans* y *Trichomonas vaginalis* en un tercer lugar (25).

Un estudio en Venezuela (26), mostró que la mayoría de los resultados de tipo inflamatorio fueron leves y el agente predominante fue *Gardnerella*, la presencia predominante de este agente en el tipo inflamatorio leve es un hallazgo contrario al encontrado por el presente trabajo. Así mismo, en un estudio realizado en una clínica rural de Santo Domingo (25), se encontró que el 26,2% tenía un frotis de PAP correspondiente a inflamación leve, 37,7% inflamación moderada y 21,2% inflamación acentuada; la flora vaginal predominante fue mixta con un 36,1% de *Haemophilus vaginalis*, 22,9% de *Cándida albicans* y 21,3% de *Trichomonas*. En el caso de *Trichomonas*, el estudio realizado por Bertolino y cols (27), indica que *Trichomonas* es más común en pacientes cuyo Papanicolaou muestra presencia y aumento de inflamación, lo que guarda correspondencia con lo encontrado en el presente estudio.

Como limitación del estudio se debe señalar que el PAP es un examen operador dependiente, considerado como de baja sensibilidad, siendo en nuestro medio el único disponible, ya que no se cuenta con el método más apropiado, como cultivo en los caldos de Roiron y de Diamond (sensibilidad de 98% y especificidad de 100%), InPouch® TV entre otros. A pesar de ello los resultados obtenidos son altos en relación a los antecedentes ya mencionados.

CONCLUSIÓN

La severidad del reporte de Papanicolaou está asociada al tipo de germen, la co-infección y la edad de la paciente. Esto debe ser tomado en cuenta para el manejo terapéutico en poblaciones similares.

AGRADECIMIENTOS: Los autores desean agradecer a la Sociedad Científica Médico-Estudantil Peruana (SOCIMEP), institución donde se generó la idea y los contactos para ésta investigación. Ésta investigación ocupó el sexto puesto en el concurso de trabajos científicos del XXVIII Congreso Científico Internacional de la Federación Latinoamericana de Sociedades Científicas de Estudiantes de Medicina (FELSOCEM), Honduras 2013.

REFERENCIAS

1. World Health Organization, Dept. of Reproductive Health and Research. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections. WHO [Internet]. 2008. Disponible en: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/stisestimates/en/>
2. Bradshaw CS, Morton AN, Garland SM, Morris MB, Moss LM, Fairley CK. Higher-Risk behavioral practices associated with bacterial vaginosis compared with vaginal candidiasis. *Obstet Gynecol* 2005;106(1):105-14.
3. González-Pedraza A, Mota R, Ortiz A, Ponce RE. Factors of risk of bacterial vaginosis. *Atención Primaria / Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria* 2004; 34(7):360-5.
4. Fahey MT, Irwig J, Macaskill P. Meta-analysis of pap test accuracy. *Am J Epidemiol* 1995;141(7):680-9.
5. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, et al. Accuracy of the papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000;132:810-9.
6. Dimian C, Nayagam M, Bradbeer C. The association between sexually transmitted diseases and inflammatory cervical cytology. *Genitourin Med* 1992;68(5):305-6.
7. Baka S, Tsirmpa I, Chasiakou A, Tsouma I, Politi E, Gennimata V, et al. Inflammation on the cervical papanicolaou smear: evidence for infection in asymptomatic women? *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2013 [citado el 05 abril 2015]; 4 paginas. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/184302>
8. Bertolino JG, Rangel JE, Blake RL Jr, Silverstein D, Ingram E. Inflammation on the cervical Papanicolaou smear: the predictive value for infection in asymptomatic women. *Fam Med* 1992;24(6):447-52.
9. Hernandez E. Prevalencia de vaginitis y vaginosis bacteriana en personal policial de la provincia de Ica, Perú. *Rev Méd Panacea* 2011;1(2):40-3.
10. Angel-Müller E, Rodríguez A, Núñez-Forero LM. Prevalencia y factores asociados a la infección por *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *C. albicans*, sífilis, VIH y vaginosis bacteriana en mujeres con

- síntomas de infección vaginal en tres sitios de atención de Bogotá, Colombia, 2010. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2012;63(1):14-24.
11. Navarro A. Frecuencia de infecciones cervicovaginales. San José de Bongo. Estado Bolívar [Tesis]. Ciudad Bolívar: Universidad de Oriente, Núcleo Bolívar, Escuela de Ciencias de la Salud. Escuela de Ciencias de la Salud; 2010. Disponible en: <http://ri.bib.udo.edu.ve/bitstream/123456789/2210/1/45%20Tesis.%20WP9%20W322.pdf>
 12. Nyirjesy P. Vulvovaginal candidiasis and bacterial vaginosis. *Infect Dis Clin N Am* 2008;22:637-52.
 13. Cardona-Arias Jaiberth Antonio, Herrera-Posada Daniela, Valencia-Arredondo Marleny. Prevalence of positive cytology results for bacterial vaginosis, candidiasis and trichomoniasis in a Social State Institution in Medellín, Colombia, 2010-2012. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2014; 65(3):206-214.
 14. Gonzales-Pedraza A, Ortiz Z, Davila MR, Valencia CM, et al. Infecciones cervicovaginales más frecuentes; prevalencia y factores de riesgo. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2007;33(2):1-12.
 15. Bradshaw CS, Morton AN, Garland SM, et al. Higher-risk behavioral practices associated with bacterial vaginosis compared with vaginal candidiasis. *Obstet Gynecol* 2005;106(1):105-14.
 16. Klufio CA, Amoe AB, Delamare O, Hombhanje M, Kariwiga G, Igo J. Prevalence of vaginal infections with bacterial vaginosis, *Trichomonas vaginalis* and *Candida albicans* among pregnant women at the Port Moresby General Hospital Antental Clinic. *P N G Med J* 1995;38(3):163-71.
 17. González Pedraza A, Mota VR, Ortiz ZC, Ponce RR. Factores de riesgo asociados a vaginosis bacteriana. *Aten Primaria* 2004;34(7):360-5.
 18. Lillo E, Lezama S, Medel J, Martínez A. Diagnóstico de vaginosis bacteriana en un consultorio de planificación familiar de la región metropolitana Chile. *Rev Chil Infect* 2010;27(3):199-203.
 19. Gonzales A, Ortiz C, Dávila R, Valencia C. Infecciones cervicovaginales más frecuentes; prevalencia y factores de riesgo. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2007;33(2):1-12.
 20. Angel Müller E, Gonzales M P, Nuñez L et al. Frecuencia de infecciones del tracto genital femenino en mujeres sintomáticas y uso de pruebas rápidas para su diagnóstico en dos poblaciones de Bogotá (Colombia) 2008. Estudio piloto. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2010;61:220-30.
 21. Mavedzenge SN, Pol BVD, Cheng H, Montgomery ET, Blanchard K, de Bruyn G, et al. Epidemiological synergy of *Trichomonas vaginalis* and HIV in Zimbabwean and South African women. *Sex Transm Dis* 2010;37(7):460-6.
 22. Huppert JS. Trichomoniasis in teens: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21(5):371-8.
 23. Flores R, Martínez R, Martín J. Prevalencia de vaginosis bacteriana en una Clínica Universitaria. *Rev Facultad Salud PubNutr* 2003;4(1):1. Disponible en: <http://www.respyn.uanl.mx/iv/1/articulos/vaginosis.html>
 24. López M, Toro M, Guillén M. Citología de las infecciones cervicovaginales. *Rev Facultad Farm* 2001;42(1). Disponible en: <http://www.saber.ula.ve/bitstream/123456789/23781/1/articulo42-16.pdf>
 25. Infante Reyes A, Martínez A, Suárez Paredes A. Hallazgos citológicos en muestras de cuello uterino (papanicolaou) en pacientes de la Clínica Periférica Pueblo Nuevo, Bani, Provincia Peravia, enero-noviembre del año. *Rev Médica Dominicana* 1996;57(1/3):24-6.
 26. Tagliaferro Zulay A, Villegas F, Uribe C, Valderrama E. Frecuencia de hallazgos citológicos y factores de riesgo asociados a patologías cervico uterinas. San Miguel, Municipio Jiménez, Estado Lara, Mayo 2004. *Boletín Médico de Postgrado* 2004;20(2):93-8.
 27. Bertolino JG, Rangel JE, Blake RL Jr, et al. Inflammation on the cervical Papanicolaou smear: the predictive value for infection in asymptomatic women. *Fam Med* 1992;24(6):447-52.
-

Trabajos Originales

Traquelectomía radical laparoscópica en pacientes con cáncer de cuello uterino en estado IB1 en el Instituto de Cancerología - Las Américas, Medellín, Colombia

Lina Echeverri¹, Claudia López², Gabriel Jaime Rendón¹, Gonzalo Ángel¹, René Pareja.¹

¹Ginecólogo Oncólogo, Departamento de Ginecología Oncológica, Instituto de Cancerología – Las Américas. ²Gineco-Obstetra, Departamento de Ginecología Laparoscópica, Clínica Las Américas. Medellín, Colombia.

RESUMEN

Objetivo: Revisar nuestra experiencia en traquelectomía radical laparoscópica en cáncer de cérvix en estado temprano. **Métodos:** Estudio observacional descriptivo retrospectivo de las pacientes que se sometieron a traquelectomía radical laparoscópica en el Instituto de Cancerología - Las Américas, Medellín, Colombia, entre Mayo de 2009 y Enero 2015. **Resultados:** Se completó satisfactoriamente el procedimiento en 13 pacientes en estadio IB1, 12 (92%) tuvieron tumores menores a 2 cm y una recibió quimioterapia neoadyuvante por un tumor de 3 cm. El tipo histológico más frecuente fue el escamoso en 7 pacientes (54%). En 5 pacientes (38%) no se evidenció enfermedad residual luego del procedimiento. El tiempo quirúrgico promedio fue de 240 min (130-340 min); la mediana de pérdida sanguínea fueron 100 ml (50-200 ml). Dos pacientes tuvieron cistotomía incidental durante la cirugía, reparadas por vía laparoscópica, una de ellas desarrollo una fístula vésico-vaginal que cerró espontáneamente. Ninguna paciente requirió transfusión sanguínea ni conversión a laparotomía. La estancia hospitalaria promedio fue de 1 día (1-3). Dos pacientes requirieron histerectomía laparoscópica. No se han reportado recurrencias ni embarazos con un seguimiento promedio 27,9 meses (8,3-64,4). **Conclusión:** La traquelectomía radical laparoscópica es factible y se puede realizar de manera segura en un país en desarrollo, en pacientes bien seleccionados, con cáncer de cérvix temprano que desean preservar su fertilidad. Los tiempos de seguimiento aún son cortos para conclusiones definitivas sobre el resultado obstétrico. La seguridad oncológica parece similar a la de la traquelectomía abdominal y/o vaginal.

PALABRAS CLAVE: *Neoplasias del cuello uterino, preservación de la fertilidad, traquelectomía radical laparoscópica*

SUMMARY

Objective: To review our experience with laparoscopic radical trachelectomy in patients with early-stage cervical cancer. **Methods:** We performed a observational descriptive retrospective review of all patients who underwent a laparoscopic radical trachelectomy at the Instituto de Cancerología - Las Americas, Medellin, Colombia, between May 2009 and January 2015. **Results:** 13 patients completed surgery, 12 patients (92%) were diagnosed as IB1 with tumor size less than 2 cm, and one patient received neoadjuvant chemotherapy due to a 3 cm cervical tumor; histology was squamous cell carcinoma in 7 patients (54%). Five patients (38%) showed no residual disease. The mean surgical time was 240 min (130-340 min); the estimated blood loss was 100 ml (50-200 ml). Two patients had a cystotomy during surgery; one of them developed a vesicovaginal fistula that healed spontaneously. No transfusions were given. No conversions were made. Mean hospital stay 1 day (1-3 day). 2 patients required laparoscopic hysterectomy. To date, no recurrence

or pregnancies has been recorded with the median follow up 27.9 months (8.3-64.4 month). *Conclusion:* Laparoscopic radical trachelectomy is feasible and can be performed safely in a developing country in well-selected patients with early cervical cancer who wish to preserve their fertility. Follow up times are still too short to drive definitive conclusions on obstetric results. The oncological safety appears similar to that of the abdominal trachelectomy and/or vaginal.

KEY WORDS: *Uterine cervical neoplasm, fertility preservation, laparoscopic radical trachelectomy*

INTRODUCCIÓN

El tratamiento quirúrgico habitual para el cáncer de cuello uterino estado IB1 es la histerectomía radical más la linfadenectomía pélvica, con la consecuente pérdida de la capacidad para concebir. En 1987, Daniel Dargent, propuso la traquelectomía radical vaginal con linfadenectomía pélvica laparoscópica para pacientes con tumores confinados al cérvix; su trabajo fue publicado en 1994 y se convirtió en un hito en cuanto a preservación de fertilidad (1). A la fecha existen más de 1000 casos publicados en la literatura, con un resultado oncológico similar a la histerectomía radical con recurrencias y mortalidad de 4% y 2% respectivamente, y tasa de embarazos cercana al 44% (2). Debido a que no todos los ginecólogos oncólogos tienen entrenamiento en cirugía radical vaginal o en laparoscopia, en 1997, Smith introduce la traquelectomía radical abdominal que es una técnica más sencilla y más parecida a la histerectomía radical abdominal (3). Recientemente nuestro grupo, publicó una revisión sistemática de la literatura al respecto contabilizando casi 500 casos con excelente resultado oncológico, pero con resultados obstétricos inferiores a los de su contraparte vaginal (4).

Con el auge de la cirugía mínimamente invasiva en ginecología oncológica, en 2003, Lee y cols reportan la primera traquelectomía radical laparoscópica (5) y Persson en 2008 describe la primera traquelectomía radical robótica (6).

Actualmente, las guías de manejo de tumores ginecológicos de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), incluyen a la traquelectomía radical como alternativa en mujeres con cáncer de cuello uterino en estado temprano, que desean preservar su fertilidad (7).

Nuestro propósito es describir nuestra serie de casos y hacer una revisión de los artículos reportados en la literatura.

PACIENTES Y MÉTODOS

Luego de obtener la aprobación por parte del comité de ética médica e investigación del Instituto de Cancerología - Las Américas, se realizó de manera retrospectiva una revisión de las historias

clínicas de las pacientes sometidas a traquelectomía radical laparoscópica entre Mayo de 2009 y Enero 2015. Se usaron como criterios de inclusión los siguientes: diagnóstico confirmado por biopsia o conización de carcinoma invasor de cuello uterino, histología escamocelular, adenocarcinoma o adenoescamoso, estado clínico IB1 según la International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), ausencia de compromiso ganglionar pélvico o para-aórtico en las imágenes disponibles, ausencia de enfermedad a distancia, fuerte deseo de preservar la fertilidad y que el procedimiento fuera realizado por laparoscopia.

Las variables a considerar fueron: edad, índice de masa corporal, estado clínico, tamaño tumoral, histología, compromiso linfvascular, tiempo quirúrgico, sangrado intraoperatorio, necesidad de transfusión, complicaciones intraoperatorias, necesidad de conversión, estancia hospitalaria, complicaciones postoperatorias, necesidad de histerectomía, enfermedad residual, compromiso parametrial o de márgenes, conteo y estado de los ganglios, resultados obstétricos, recaídas, muerte y tiempo de seguimiento. La información se tomó de las historias clínicas las cuales fueron revisadas por dos de los investigadores y fue almacenada en una hoja de cálculo elaborada en Excel 2007. Se presentan medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas y frecuencias absolutas y proporciones para variables categóricas. Se utilizó el programa estadístico Stata 13.0®.

RESULTADOS

Trece pacientes fueron llevadas a traquelectomía radical laparoscópica, 12 pacientes (92%) tenían tamaños tumorales iguales o menores a 2 cm; una paciente con un tumor cervical de 3 cm recibió quimioterapia neoadyuvante con una disminución del 50% luego del tratamiento. El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma de células escamosas en 7 pacientes (52%) seguido de adenocarcinoma. El 100% de ellas tenía como parte del estudio preoperatorio una resonancia magnética nuclear. La duración media del procedimiento fue de 240 minutos (130-340 min). Como complicaciones intraoperatorias, se presentaron 2 cistotomías,

las cuales fueron corregidas intraoperatoriamente. No hubo necesidad de conversión a laparotomía ni de administrar transfusiones sanguíneas. El sangrado promedio fue de 100 ml (50-200 ml) y la estancia hospitalaria fluctuó entre de 1 y 3 días. La preservación de las arterias uterinas se llevó a cabo solo en una paciente a criterio del médico tratante. La colocación de cerclaje durante el mismo procedimiento también se realizó en una sola paciente, sin embargo este fue retirado a los 8 meses del postoperatorio.

En cuanto a los resultados de patología, el recuento ganglionar medio fue de 16 ganglios (10-24 ganglios), todos ellos negativos al igual que los parametrios. El 62% (8 pacientes) presentaron enfermedad residual en la pieza definitiva. Aunque ninguna paciente requirió terapia adyuvante, en 2

pacientes no se logró preservar la fertilidad y necesitaron ser llevadas a histerectomía laparoscópica; una de ellas por un margen positivo en el estudio en parafina (reportado como negativo en la biopsia por congelación) y la otra porque presentó una necrosis cornual como complicación postoperatoria a los 5 días de la traquelectomía.

En lo relacionado con las complicaciones postoperatorias se presentó una fístula vesicovaginal en una de las pacientes que tuvo cistotomía, la cual se manejó de manera expectante con sonda vesical con resolución a las 16 semanas del procedimiento quirúrgico. Dos pacientes (16%) presentaron linfquistes pélvicos que no requirieron ninguna intervención. Ninguna de las pacientes reportó disfunción vesical posterior a la cirugía ni se presentaron casos de estenosis del neo - cérvix (Tabla I).

Tabla I
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y QUIRÚRGICAS DE LAS PACIENTES

Variable	n (%)	Media (rango)
Edad (años)		30 (25-42)
IMC (peso/talla ²)		22,52 (19,47-27,73)
Paridad:		
- Cero	10 (77)	
- Uno	3 (23)	
Estadio FIGO IB1	13 (100)	
Tamaño:		
- <2 cm	12 (92)	
- >2 cm	1 (8)	
Histología:		
- Escamocelular	7 (54)	
- Adenocarcinoma	6 (46)	
Tiempo quirúrgico (minutos)		240 (130-340)
Sangrado (mL)		100 (50-200)
Transfusión	0 (0)	
Preservación arterias uterinas	1 (8)	
Colocación de cerclaje	1 (8)	
Estancia hospitalaria (días)		1 (1-3)
Complicaciones intraoperatorias:		
- Cistotomía	2 (16)	15
Complicaciones postoperatorias:		
- Linfquistes	2 (16)	
- Fístula vésico-vaginal	1 (8)	
Conteo ganglionar (n)		16 (10-24)
Ganglios positivos	0 (0)	
Parametrios positivos	0 (0)	
Enfermedad residual	8 (62)	
Margen positivo	1 (8)	
Adyuvancia	0 (0)	
Preservación fertilidad	11 (85)	

Luego de un periodo de seguimiento promedio de 27,9 meses (8,3-64,4 meses), todas las pacientes han restaurado su ciclos menstruales y aunque no se han reportado embarazos, todas se encuentran libres de enfermedad y vivas al momento del último contacto.

DISCUSIÓN

A la fecha han sido reportados 247 casos de traquelectomía radical laparoscópica en la literatura. En Asia, Lee en 2003 (5), publica el primer reporte con 2 pacientes, posteriormente Cibula en 2005 (9), reporta el primer caso en Europa, y desde entonces múltiples autores han publicado sus resultados (10-19). El más grande de ellos por Park y cols con 79 pacientes (20), de las cuales 29 tenían tumores mayores a 2 cms (Tablas II, III, IV).

Nuestra serie tiene resultados similares a los reportados por la mayoría de autores, a excepción de las series orientales en donde los tiempos hospitalarios son bastante prolongados, debido a razones sociales, culturales y de los sistemas de salud de esos países; sin embargo los tiempos quirúrgicos, el sangrado, los recuentos ganglionares y las complicaciones intra y posquirúrgicas son bastante similares (Tabla III).

Al comparar los resultados obstétricos de la técnica laparoscópica frente a la vaginal y abdominal encontramos que la tasa global de embarazos es

de 23%, 24% y 16% respectivamente, mostrando bastante similitud con el abordaje vaginal. A la fecha, entre las pacientes a quienes se ha realizado la traquelectomía radical laparoscópica, se han producido 55 embarazos y 33 partos, lo que nos habla de la utilidad del procedimiento como cirugía preservadora de la fertilidad afirmando que no es menos efectiva que su contraparte vaginal y que ambas parecen ser superiores al abordaje por laparotomía (4).

Respecto a la seguridad oncológica, encontramos una tasa de recaída del 6%, 4,2% y 3,8%, para el abordaje laparoscópico, vaginal y abdominal respectivamente. La mayor tasa de recurrencia observada en la vía laparoscópica puede verse afectada por el estudio de Park (20) de 2014 que incluye un número significativo de pacientes con tamaños tumorales mayores a 2 cm.

La tasa de muerte por cáncer es de 1,7%, 2,9% y 0,4% para el procedimiento laparoscópico, vaginal y abdominal, respectivamente, lo que demuestra que no se pone en riesgo a la paciente desde el punto de vista oncológico, mientras se mantiene la posibilidad de fertilidad en el futuro.

Este estudio tiene ciertas limitaciones como son el escaso número de pacientes, su naturaleza retrospectiva, el corto tiempo de seguimiento, el hecho de que solo una paciente esté buscando quedar embarazada y que se trata de la experiencia de un solo centro.

Tabla II
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS SEGÚN LA LITERATURA

Autor	n	Edad (años)		Histología			Estadio			ILV + n
		Media (rango)	SC	AC	IA2	IB1	IB2	IIA		
Lee	2	32 (30-24)	2	0	0	2	0	0	ND	
Cibula	1	36 (ND)	1	0	0	1	0	0	ND	
Bafghi	6	30 (21-38)	5	0	2	4	0	0	6	
Cibula	3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
Park	4	29 (25-33)	4	0	1	3	0	0	0	
Martin	9	32 (ND)	6	3	2	7	0	0	ND	
Kim	27	29 (22-37)	20	6	0	26	0	1	0	
Liu	6	ND (21-32)	4	2	4	2	0	0	0	
Wang	1	30 (ND)	1	0	1	0	0	0	0	
Lu	25	29 (22-34)	25	0	10	15	0	0	2	
Ebisawa	56	32 (22-42)	42	12	4	52	0	0	14	
Kucukmetin	11	28 (25-40)	5	6	0	11	0	0	3	
Park	79	31 (20-40)	60	18	4	72	2	1	12	
Saadi	4	26 (ND)	2	1	0	4	0	0	ND	
Actual	13	30 (ND)	7	6	0	12	0	0	0	

ILV: Invasión linfo-vascular. ND: No disponible. SC: Escamocelular. AC: Adenocarcinoma

Tabla III
CARACTERÍSTICAS QUIRÚRGICAS SEGÚN LA LITERATURA

Autor	Tiempo quirúrgico (min) Media (rango)	Sangrado (mL) Media (rango)	Transfusión n	Ganglios Media (rango)	Estancia (días) Media (rango)
Lee	414 (398 - 430)	650 (400-900)	0	35 (20-50)	12,5 (7-18)
Cibula	250 (ND)	250 (ND)	0	26 (ND)	6 (ND)
Bafghi	206 (180-247)	99 (ND)	ND	18 (11-34)	4,5 (4-5)
Cibula	210	400 (ND)	ND	24 (ND)	3 (ND)
Park	250 (238-263)	185 (60-280)	0	ND	8 (ND)
Martin	270 (ND)	ND	0	18 (ND)	5,2 (ND)
Kim	290 (120-520)	332 (50-1000)	6	25,7 (8-50)	9 (4-18)
Liu	185 (155-210)	105 (60-120)	ND	ND	18 (15-23)
Wang	280 (ND)	200 (ND)	0	12 (ND)	8 (ND)
Lu	232 (180-340)	120 (50-200)	0	24 (13-37)	3 (2-4)
Ebisawa	349 (215-640)	300 (75-1540)	0	32 (14-55)	17 (7-47)
Kucukmetin	320 (210-410)	85 (50-3000)	1	19 (10-30)	4 (4-6)
Park	291 (120-710)	393 (50-1500)	17	ND	9 (3-28)
Saadi	255 (210-240)	ND	0	18 (15-20)	1,3 (1-1,5)
Actual	241 (130-340)	95 (50-200)	0	16 (10-24)	1 (1-3)

ND: No disponible

Tabla IV
CARACTERÍSTICAS OBSTÉTRICAS Y ONCOLÓGICAS SEGÚN LA LITERATURA

Autor	Seguimiento (meses) Media (rango)	Adyuvancia n	Embarazo n	Aborto n	Parto n	Recaída n	Muerte n
Lee	10,5 (9-12)	0	ND	ND	ND	0	0
Cibula	4 (ND)	0	0	0	0	0	0
Bafghi	38 (19-55)	1	2	1	1	1	1
Cibula	21 (ND)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Park	34 (27-37)	0	0	0	0	1	0
Martin	28 (6-32)	0	2	0	1	1	0
Kim	31 (1-58)	0	3	2	1	1	1
Liu	ND (8-20)	ND	1	ND	ND	0	0
Wang	14 (ND)	0	0	0	0	0	0
Lu	66 (1-82)	0	9	3	4	0	0
Ebisawa	60 (4-138)	3	21	7	13	1	1
Kucukmetin	9 (1-20)	0	0	ND	ND	0	0
Park	44 (3-105)	9	17	4	13	9	1
Saadi	9 (5-20)	0	ND	ND	ND	0	0
Actual	14,6 (1-42)	0	0	0	0	0	0

ND: No disponible

CONCLUSIONES

La traquelectomía radical laparoscópica es una técnica segura desde el punto de vista oncológico, que brinda la posibilidad de preservar la fertilidad a pacientes con cáncer temprano de cuello uterino con resultados bastante similares a sus contrapartes vaginal y abdominal.

Esperamos con esta publicación, motivar a los ginecólogos oncólogos del continente, que con más frecuencia están realizando procedimientos mínimamente invasivos, a incorporar esta técnica dentro de las alternativas para ofrecer a sus pacientes.

DECLARACIÓN: Parte de este trabajo fué presentado como "free presentation" en el 42 Global Congress on Minimally Invasive Gynecology, en Washington, del 10 al 14 de noviembre de 2013.

REFERENCIAS

- Dargent D BJ, Roy M, Remi I. Pregnancies following radical trachelectomy for invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1994;52:105.
- Ribeiro Cubal AF, Ferreira Carvalho JI, Costa MF, Branco AP. Fertility-sparing surgery for early-stage cervical cancer. *Int J Surg Oncol* 2012;2012:936534.
- Smith JR, Boyle DC, Corless DJ, Ungar L, Lawson AD, Del Priore G, *et al.* Abdominal radical trachelectomy: a new surgical technique for the conservative management of cervical carcinoma. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1196-200.
- Pareja R, Rendon GJ, Sanz-Lomana CM, Monzon O, Ramirez PT. Surgical, oncological, and obstetrical outcomes after abdominal radical trachelectomy - a systematic literature review. *Gynecol Oncol* 2013;131:77-82.
- Lee CL, Huang KG, Wang CJ, Yen CF, Lai CH. Laparoscopic radical trachelectomy for stage Ib1 cervical cancer. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003;10:111-5.
- Persson J, Imboden S, Reynisson P, Andersson B, Borgfeldt C, Bossmar T. Reproducibility and accuracy of robot-assisted laparoscopic fertility sparing radical trachelectomy. *Gynecol Oncol* 2012;127:484-8.
- NCCN. The National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer. CERV-2-3. Washington: Version 1. 2015.
- Rendon GJ, Ramirez PT, Frumovitz M, Schmeler KM, Pareja R. Laparoscopic radical trachelectomy. *JLS* 2012;16:503-7.
- Cibula D, Ungar L, Palfalvi L, Bino B, Kuzel D. Laparoscopic abdominal radical trachelectomy. *Gynecol Oncol* 2005;97:707-9.
- Cibula D, Slama J, Svarovsky J, Fischerova D, Freitag P, Zikan M, *et al.* Abdominal radical trachelectomy in fertility-sparing treatment of early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1407-11.
- Bafghi A, Castaigne D, Pomel C. [Radical trachelectomy: From the laparoscopic approach to the vaginal route]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2006;35:696-701.
- Park NY, Chong GO, Cho YL, Park IS, Lee YS. Total laparoscopic nerve-sparing radical trachelectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2009;19:53-8.
- Kim JH, Park JY, Kim DY, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Fertility-sparing laparoscopic radical trachelectomy for young women with early stage cervical cancer. *BJOG* 2010;117:340-7.
- Martin A, Torrent A. Laparoscopic nerve-sparing radical trachelectomy: surgical technique and outcome. *J Minim Invasive Gynecol* 2010;17:37-41.
- Wang YF, Chen GW, Li WS, Weng HN, Lu XG. Total laparoscopic radical trachelectomy with ascending branches of uterine arteries preservation. *Chin Med J (Engl)* 2011;124:469-71.
- Lu Q, Zhang Y, Liu C, Wang S, Guo S, Zhang Z. Total laparoscopic radical trachelectomy in the treatment of early squamous cell cervical cancer: a retrospective study with 8-year follow-up. *Gynecol Oncol* 2013;130:275-9.
- Ebisawa K, Takano M, Fukuda M, Fujiwara K, Hada T, Ota Y, *et al.* Obstetric outcomes of patients undergoing total laparoscopic radical trachelectomy for early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2013;131:83-6.
- Kucukmetin A, Biliatis I, Ratnavelu N, Patel A, Cameron I, Ralte A, *et al.* Laparoscopic radical trachelectomy is an alternative to laparotomy with improved perioperative outcomes in patients with early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:135-40.
- Saadi JM, Perrotta M, Orti R, Salvo G, Giavedoni ME, Gogorza S, Testa R, *et al.* Laparoscopic Radical Trachelectomy: Technique, Feasibility, and Outcomes. *JLS* 2015; 19:e2013
- Park JY, Joo WD, Chang SJ, Kim DY, Kim JH, Kim YM, *et al.* Long-term outcomes after fertility-sparing laparoscopic radical trachelectomy in young women with early-stage cervical cancer: an Asan Gynecologic Cancer Group (AGCG) study. *J Surg Oncol* 2014;110:252-7.

Casos Clínicos

Nefrocalcinosis como complicación de hipercalcemia por ingesta excesiva de calcio en el embarazo

Elizabeth Bedoya C.¹, Natalia María Mazo C.², Andrea Restrepo C.³, María Paula Suárez G.⁴, Alejandro Giraldo Cardona.⁵

¹Médica General, Universidad Pontificia Bolivariana, Corporación IPS Comfamiliar Camacol Coodan, Medellín. ²Médica General, Universidad Pontificia Bolivariana, Clínica Universitaria Bolivariana, Medellín. ³Médica General, Universidad Pontificia Bolivariana, Editora médica, Fondo Editorial Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB), Medellín. ⁴Médica General, Universidad Pontificia Bolivariana, IDIME Nueva Eps., Armenia. ⁵Gineco-Obstetra, Universidad CES, Servicio Gineco-Obstetricia, Clínica Saludcoop, Juan Luis Londoño de la Cuesta, Medellín. Colombia.

RESUMEN

Antecedentes: La hipercalcemia durante el embarazo es un hallazgo raro. La exposición prolongada a los altos niveles de calcio puede llevar a calcificaciones en distintos órganos maternos y en el feto puede llevar a abortos espontáneos y mortinatos. *Caso clínico:* Paciente primípara, con gestación de 20+4 semanas, remitida por falla renal aguda e hipertensión arterial. Ella reportó ingesta excesiva de queso, leche y multivitamínicos. Con calcio de 9,2 mg/dL y relación BUN/Creatinina de 6,8 se diagnostica intoxicación alimentaria y nefrocalcinosis medular por alta ingesta de calcio. Al cuarto día de hospitalización presenta sangrado vaginal y debido a las condiciones de la madre se termina el embarazo. Posteriormente presenta una mejoría clínica significativa y se da de alta. *Discusión:* La relevancia de este caso es que la presencia de hipercalcemia en el embarazo y su no identificación, aumenta el riesgo de aborto, y de hipocalcemia neonatal, que a su vez puede causar muerte materna. En este cuadro se pueden presentar varias complicaciones, siendo una de las más frecuentes la nefrocalcinosis, identificada en este reporte. *Conclusión:* La ingesta de calcio excesiva en gestantes puede causar nefrocalcinosis. Es importante la educación para evitar ésta y otras complicaciones.

PALABRAS CLAVE: *Hipercalcemia, embarazo, nefrocalcinosis, calcio, nefrolitiasis, leche*

SUMMARY

Background: Hypercalcemia during pregnancy is a strange finding. The long exposure to high calcium levels can take to calcifications in different maternal organs and it can lead to miscarriage and stillborn. *Case presentation:* A woman with 20+4 weeks' gestation, who was remitted because of an acute renal failure and hypertension. She reported excessive intake of cheese, milk and multivitamins. With a calcium level of 9.2 mg/dL and BUN/Creatinine of 6.8, diagnosed with food poisoning and medullary nephrocalcinosis as a result of the high calcium intake. At the fourth day at the hospital she presented vaginal bleeding and due to the conditions of the mother the pregnancy was ended. Afterwards she presented a significant clinical improvement and she was discharged from the hospital. *Discussion:* The relevance of this case is that the presence of hypercalcemia during pregnancy and not identifying it elevates the risk of miscarriage and neonatal hypocalcemia, which can cause maternal death. In this aspect, many complications can develop,

being one of the most important the nephrocalcinosis, identified in this report. *Conclusion:* The excessive calcium intake in pregnant women can cause nephrocalcinosis. It is important to educate them to avoid this and other complications.

KEY WORDS: *Hypercalcemia, pregnancy, nephrocalcinosis, calcium, nephrolithiasis, milk*

INTRODUCCIÓN

La hipercalcemia durante el embarazo es un hallazgo raro, en la mayoría de los casos se da principalmente por hiperparatiroidismo primario y aún, esta entidad se presenta con poca frecuencia durante la gestación (1,2). Su incidencia exacta es desconocida, pero en los casos publicados en la literatura mundial se estima alrededor de 150 casos (3).

Debido a que los requerimientos de calcio durante el embarazo varían según el área geográfica, determinar un valor normal estándar a nivel mundial es complicado. El valor a partir del cual comienzan a hacerse manifiestos los efectos adversos es muy variable, pero en general se ha definido exceso de calcio como un nivel diario de al menos 4-5 gramos. Esto se ha determinado mediante estudios realizados en mujeres en embarazo que consumen altas cantidades de suplemento de calcio y que ingieren altas cantidades de productos lácteos, como es el caso de la paciente que se presentará posteriormente (4,5,6).

La exposición prolongada a altos niveles de calcio puede llevar a calcificaciones en distintos órganos, siendo los más comunes la córnea y los riñones. En estos casos el feto también puede verse afectado, alterando su sistema circulatorio, suprimiendo su función paratiroidea y provocando hipocalcemia neonatal; asociada también a abortos espontáneos y mortinatos (2,6,7).

El objetivo de esta comunicación es presentar un caso de nefrocalcinosis secundario a hipercalcemia por ingesta excesiva de lácteos y calcio durante el embarazo.

Caso clínico

Mujer de 30 años, raza blanca. Con antecedentes quirúrgicos de laparoscopia por miomatosis. Refiere consumo de ácido fólico y polivitamínico del embarazo 1 o 2 comprimidos/día (160 mg de carbonato de calcio + 400 U de vitamina D3). Cursa su primer embarazo con edad gestacional de 20 semanas+4 por ecografía obstétrica del primer trimestre. Fecha de última menstruación desconocida.

Consulta inicialmente en urgencias en un Hospital del municipio de Apartadó (Antioquia, Colombia.) por cuadro de 3 días de evolución de dolor

en hipogastrio e hipocondrio derecho sin irradiación, con 2 episodios de heces blandas, sin moco ni sangre, vómito en repetidas ocasiones de contenido bilioso y alimentario en algunas ocasiones. Refirió 2 días de anorexia por mala tolerancia a la vía oral, además de fiebre subjetiva y disminución de la cantidad y frecuencia miccional desde el día anterior. No acusa sangrado genital. Es remitida desde Apartadó hacia Medellín (Antioquia, Colombia), a una Institución Prestadora de Servicios de Salud, con sospecha de falla renal aguda, síndrome hipertensivo asociado al embarazo, amenaza de aborto y miomatosis uterina. La paciente ingresa al servicio de salud en Medellín sin medicación alguna y presenta los exámenes que le realizaron en Apartadó. Trae ecografía abdominal que reporta nefrocalcinosis medular bilateral, mioma uterino de 94x83 mm, sin patología biliar y un parcial de orina con eritrocitos de 30 x CAP (Campo de Alto Poder). Es evaluada, encontrándose afebril al tacto, con presión arterial de 156/99, frecuencia respiratoria de 18/min, saturación de oxígeno 98%, pulso 90/min. El abdomen se encuentra grávido con altura uterina de 22 cm, frecuencia cardiaca fetal de 136/min, sin actividad uterina, leve dolor a la palpación en hipocondrio derecho, Murphy negativo. Extremidades sin edemas, pulsos periféricos presentes, y sin pérdidas vaginales, no se realiza tacto vaginal, no presenta déficit neurológico.

En día 1 de hospitalización, se realizan nuevos paraclínicos, encontrándose leucocitosis, trombocitopenia leve, calcemia 9,2 mg/dL, alteración de función renal y hepática. Debido a la zona geográfica de que proviene la paciente, el médico general a cargo, sospecha cuadro infeccioso tipo leptospirosis, por lo que solicita urocultivo, CK total e IgM para leptospira, además de gota gruesa, el cual fue descartado posteriormente, al obtener resultados negativos. El mismo día que ingresó al servicio de salud en Medellín es valorada por médico de la Unidad de Cuidados Intensivos quien descarta criterios para ser admitida en dicha unidad, descarta un posible HELLP, y refiere que hay datos que sugieren una insuficiencia renal crónica con su consecuencia hipertensiva: nefrocalcinosis y relación BUN/Creatinina 6,8 y además se sospecha una descompensación aguda por el embarazo. Inicia tratamiento de la hipertensión arterial con metoprolol 50 mg vía oral cada 12 horas, dieta baja en sal

y sin restricción hídrica, e inicia tratamiento antibiótico (ceftriaxona 2 g i.v./día + metronidazol 7,5 mg/kg cada 6 horas). La hipertensión arterial comienza a controlarse con esos medicamentos.

En el día 2 de hospitalización, luego de realizar los paraclínicos de control y otros nuevos, es valorada por médico internista quien diagnostica una falla renal mixta (prerenal por la deshidratación y renal por nefrocalcinosis), intoxicación alimentaria y nefrocalcinosis medular por alta ingesta de calcio, ya que luego de indagar exhaustivamente en la anamnesis, se encontró que la paciente ingería grandes y repetidas cantidades de queso y leche, y además consumía el multivitamínico, por lo cual se suspende el calcio y el calcitriol (1- α ,25-dihidroxicolecalciferol). Se indica una dieta baja en calcio, hidratación exhaustiva con solución salina al 0,9%, y continuar con ceftriaxona + metronidazol por probable foco infeccioso a nivel gastrointestinal. Durante las valoraciones, se observaba hematuria en la bolsa recolectora de orina, concluyéndose que era secundaria a la nefrocalcinosis.

En el día 3 de hospitalización, se agrega alfa-metildopa de 500 mg vo. c/12 horas, debido a la tendencia a aumentar las cifras tensionales. Proteinuria de 24 h de 1,2 g. La ecografía de vías urinarias informó: riñón derecho de 104x49x23 mm, cortical 10 mm; riñón izquierdo de 125x57x27 mm, cortical 10 mm. Ambos riñones presentan aumento en la ecogenicidad de la corteza y disminución en la diferenciación corticomédular probablemente por nefropatía aguda, aumento leve del tamaño renal izquierdo. La ecografía obstétrica reporta embarazo de 21 semanas + 4 días, peso fetal estimado 387 gramos, percentil 33, índice de líquido amniótico 14 y placenta grado I. Evaluada por nefrología, diagnostican proteinuria no nefrótica y posible falla renal crónica agudizada.

En el día 4 de hospitalización, la paciente presenta sangrado vaginal rojo rutilante sin coágulos. Al tacto vaginal se encuentra cérvix dilatado en 1 cm, frecuencia cardíaca fetal positiva. El gineco-obstetra indica a la paciente reposo absoluto, reserva 2 unidades de glóbulos rojos, ciproato de hidroxiprogesterona 500 mg intravenoso, nifedipino 30 mg vía oral c/12 horas. Más tarde debido a la edad gestacional y al deterioro materno se considera la posibilidad de terminar el embarazo luego del consenso de varios especialistas. El edema continúa progresando hasta llegar a anasarca, presenta hiperreflexia, se identifica un deterioro materno rápido y progresivo, con empeoramiento de las funciones plaquetarias. Se explica a la paciente la importancia de terminar con el embarazo y el pobre pronóstico fetal, otorgando su consentimiento. Se inicia misoprostol intravaginal en dosis de 50 microgramos.

En el día 5 de hospitalización y aproximadamente a las 9 horas, rompe membranas con líquido claro y expulsa feto muerto de sexo masculino, sin malformaciones aparentes al examen físico, con un peso de 300 g, se realiza revisión uterina y curetaje obstétrico bajo anestesia epidural. Se indica oxitocina profiláctica y queda con sonda vesical para contabilizar diuresis.

En el día 6 de hospitalización, debido a que la paciente continuaba estable, no tuvo ninguna complicación y los nitrogenados comenzaron a descender sus valores, fue pasada de la Unidad de Cuidados Intensivos a hospitalización.

En el día 7 de hospitalización, el nefrólogo suspende la alfa-metildopa e indica metoprolol 50 mg c/12 horas. Más tarde es valorada y dada de alta por su buena evolución y se indica continuar tratamiento por medicina interna y nefrología.

Dos días después (día 9), la paciente refiere mejoría y se suspenden el metronidazol y la ceftriaxona. Se inicia sulfato ferroso y se cambia el nifedipino por amlodipino 10 mg c/12 horas (día 10). En el día 11 es dada de alta por medicina interna y nefrología gracias a una mejoría clínica importante.

DISCUSIÓN

La hipercalcemia puede afectar tanto la madre como al feto, infrecuentemente las mujeres desarrollan una hipercalcemia grave presentando anorexia rápidamente progresiva, náuseas y vómitos, confundiendo con hiperémesis gravídica. Estas pacientes deben ser hidratadas rápidamente para que la hipercalcemia no se agrave. Además hay que identificar otras entidades asociadas como la hipertensión arterial, el letargo, la confusión, el cansancio, la debilidad, el dolor abdominal y la pancreatitis aguda, la deshidratación, los cambios mentales, ya que hacen parte de este cuadro y con riesgo de muerte materna, por lo que requieren un tratamiento urgente y agresivo (5).

En la hipercalcemia se pueden presentar varias complicaciones, siendo las más frecuentes: la nefrocalcinosis (8), identificada en este reporte y la nefrolitiasis, enfermedades óseas, pancreatitis, infección del tracto urinario, abortos espontáneos y crisis hipercalcémicas, aunque la mayoría de las veces se trata de sintomatología inespecífica y son de intensidad moderada. Todo lo anterior justifica lo poco común del caso expuesto, en el cual la paciente, con sus antecedentes de consumo de multivitamínicos (5) y la alta ingesta de alimentos ricos en calcio, favoreció la presentación y la manifestación de los síntomas y signos descritos (5,6).

Es evidente que este cuadro es de difícil diagnóstico, por lo que requiere que sea una entidad conocida (6), tanto por especialistas como por los

médicos en general, para que tengan la destreza de identificar y reconocerla precozmente, y así realizar una intervención en el lugar y momento adecuado para evitar las complicaciones mencionadas anteriormente, que pueden agravarse y causar inclusive la muerte materna, aunque en la literatura aún no se han encontrado reportes de estos casos (9).

CONCLUSIÓN

Hay evidencia en la literatura que demuestra que la ingesta excesiva de calcio puede provocar consecuencias graves para la madre y el feto, incluida la nefrocalcinosis. Es necesario educar a las pacientes acerca de las consecuencias propias y fetales que podría traer el consumo excesivo de calcio, cualquiera sea su origen, para prevenir su alteración durante el embarazo.

AGRADECIMIENTOS: A Erika Tatiana Loaiza Echeverry por su asesoría metodológica.

REFERENCIAS

1. Prentice A. Maternal calcium requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 1994;59(2 Suppl):477S-83S.
2. Picolos MK, Sims CR, Mastrobattista JM, Carroll MA, Lavis VR. Milk-alkali syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;104(5 Pt 2):1201-4.
3. Abraham P, Ralston SH, Hewison M, Fraser WD, Bevan JS. Presentation of a PTHrP-secreting pancreatic neuroendocrine tumour, with hypercalcaemic crisis, pre-eclampsia, and renal failure. *Postgrad Med J* 2002;78(926):752-3
4. Kato Y, Sato K, Sata A, Omori K, Nakajima K, Tokinaga K, *et al.* Hypercalcemia induced by excessive intake of calcium supplement, presenting similar findings of primary hyperparathyroidism. *Endocr J* 2004;51(6):557-62.
5. Felsenfeld AJ, Levine BS. Milk alkali syndrome and the dynamics of calcium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(4):641-54.
6. Medarov BI. Milk alkali syndrome. *Mayo Clin Proc* 2009;84(3):261-7.
7. Bergel E, Barros AJD. Effect of maternal calcium intake during pregnancy on children's blood pressure: a systematic review of the literature. *BMC Pediatrics* 2007;7(15):1-9.
8. Ennen CS, Magann EF. Milk-Alkali syndrome presenting as acute renal insufficiency during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;108(3 Pt 2):785-6.
9. George S, Clark JDA. Milk alkali syndrome-an unusual syndrome causing an unusual complication. *Postgrad Med J* 2000; 76(897):422-3.

Artículo de Revisión

Manejo médico de la miomatosis uterina. Revisión de la literatura

Janer Sepúlveda A.¹ Miguel Ángel Alarcón N.²

¹Departamento de Gineco-Obstetricia, Profesor Asociado, Director del Grupo de Investigación GINO, ²Departamento de Gineco-Obstetricia, Profesor Titular. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.

RESUMEN

Objetivo: Proporcionar un enfoque basado en la mejor evidencia disponible de las diferentes opciones de tratamiento médico para los miomas uterinos. **Método:** Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos, Med Line PubMed, Embase, Cochrane, Ovid- Hinari, Scielo, Bireme y Lilacs. **Resultados:** Se revisaron 212 artículos y se seleccionaron 58, los cuales estaban relacionados directamente con el tema. Hay múltiples tratamientos que han sido usados para el tratamiento de miomatosis. Los agonistas de la GnRH, son los únicos medicamentos aprobados por la Food and Drug Administration, para la disminución del volumen de los miomas, usados pre-quirúrgicamente, sin embargo presentan muchos efectos secundarios. El dispositivo liberador de levonogestrel se plantea como una opción para pacientes con miomas menores de 6 centímetros que no afecten la cavidad uterina. Los moduladores selectivos de receptores de progestágeno y los inhibidores de aromatasa se plantean como un manejo que puede ser útil, especialmente para pacientes en la perimenopausia. **Conclusión:** La literatura muestra que hay evidencia de varios medicamentos que pueden ser usados para el manejo de pacientes con miomatosis, especialmente para el manejo de los síntomas asociados para mejorar su calidad de vida y las pacientes que obtienen mayor beneficio son las que están cercanas a la menopausia. Finalmente hay otros fármacos que son objeto de investigación y pueden ser futuras opciones terapéuticas para su uso en conjunto tanto en la miomectomía y como uso exclusivo de tratamiento médico.

PALABRAS CLAVE: *Manejo médico, mioma*

SUMMARY

Objective: We offer an approach of scientific literature based on the best available evidence of the different medical treatment options for uterine fibroids. **Method:** A search of the literature in the databases in Med Line PubMed, Embase, Cochrane, Ovid-Hinari, Scielo, and Lilacs. **Results:** 212 articles were reviewed and 58 articles were selected, which were directly related to the topic. GnRH agonists are the only drugs approved by the Food and Drug Administration for reducing the volume of fibroids, used pre-surgically, but have many side effects. The levonorgestrel-releasing device is proposed as an option for patients with fibroids under 6 centimeters and without involvement the uterine cavity. Selective progestin receptor modulators and aromatase inhibitors arise as a management that can be useful, especially for patients in peri-menopause. **Conclusions:** The literature shows that there is evidence of several drugs that can be used for the management of patients with fibroids especially for the management of associated symptoms to improve quality of life and benefit more patients are those closest to the menopause. Finally there are other drugs that are under investigation and may be future therapeutic options for use both together as myomectomy and exclusive use of medical treatment.

KEY WORDS: *Medical management, myoma*

INTRODUCCIÓN

Los miomas uterinos son los tumores pélvicos femeninos más comunes, con una prevalencia del 20% al 40% en edad reproductiva (1,2), sin embargo, su prevalencia puede llegar hasta un 70% en mujeres blancas y 80% en mujeres de raza negra (3).

La mayoría de los miomas uterinos son asintomáticos (1,4), en ocasiones pueden producir sangrado, dolor y sensación de presión pélvica, lo que afecta la calidad de vida de las pacientes que los presentan (5), y son la causa más común de histerectomía (2).

La falta de un tratamiento médico eficaz ha hecho que la cirugía sea el manejo tradicional para esta enfermedad (6), con ocasional utilización de las técnicas radiológicas (7).

Algunos avances se han logrado en la aparición y crecimiento de los miomas con el conocimiento de la biología de las células madre, los cuales han permitido que a parte de los factores de riesgo conocidos, (la menarquia temprana, la nuliparidad, la herencia, la obesidad, entre otros), y el papel de los esteroides sexuales se identifiquen factores genéticos y epigenéticos, factores de crecimiento (quimioquinas, citoquinas, y componentes de la matriz glandular), aportes que han permitido mayor conocimiento en el tratamiento médico de estos tumores (8).

En la actualidad, los tratamientos médicos sólo se utilizan a corto plazo, debido a los riesgos significativos con la terapia a largo plazo, o la falta de pruebas con respecto a los beneficios de los nuevos agentes médicos. El tratamiento médico de los miomas es una estrategia reciente. Resulta atractivo para muchos ginecólogos por su facilidad y menores complicaciones cuando se compara con la cirugía, especialmente cuando la principal intención es la preservación de la fertilidad o el deseo de conservar el útero (9,10). Se recomienda terapia con medicamentos para los miomas en las siguientes situaciones (11): i. Como tratamiento sintomático para el alivio temporal de los síntomas por períodos cortos; esta aplicación es adecuada en las mujeres con miomas sintomáticos en la peri-menopausia. ii. En pacientes no aptos para la cirugía por razones médicas. iii. Como un complemento pre-operatorio, para reducir el tamaño de los fibromas, para controlar el sangrado, mejorar los niveles de hemoglobina, o para reducción en el tamaño del mioma, y así cambiar la vía del procedimiento, por ejemplo una histerectomía abdominal por una laparoscópica, o por una histerectomía vaginal sin prolapso (11).

El objetivo de esta revisión es proporcionar un enfoque basado en la calidad de la mejor evidencia disponible de las diferentes opciones de tratamiento médico para los miomas uterinos. Las principales preguntas que se pretenden responder son: ¿qué recursos médicos existen para el manejo de los

miomas como tratamiento exclusivo?, ¿cuál es la utilidad de la terapia con medicamentos antes de la cirugía?, ¿cuál es el nivel de evidencia para su uso?

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos, con la palabras clave, medical therapy, medical management, non-surgical management AND uterine fibroids or myoma or leiomyoma, igualmente, non steroidal anti-inflammatory drugs, hormonal contraceptives or oral contraceptive pills, progestins, progesterone-releasing intrauterine device, selective progesterone-receptor modulators, mifepristone, gonadotropin-releasing hormone agonists, gonadotropin-releasing hormone antagonist, aromatase inhibitors, tranexamic acid, selective estrogen receptor modulators (SERMs), danazol, herbal preparations, acupuncture AND uterine fibroids or myoma or leiomyoma en Med line PubMed, Embase, Cochrane, Ovid-Hinari, Scielo, Bireme y Lilacs. Se revisaron los artículos de los últimos 20 años en idioma inglés, francés, portugués y español. Se seleccionaron estudios clínicos con la mayor evidencia disponible, centrándose en estudios clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas y metaanálisis.

RESULTADOS

Se revisaron 212 artículos y se seleccionaron 58, los cuales estaban relacionados directamente con el tema. Es necesario mencionar que según el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) (3) y las guías francesas en los casos de miomas asintomáticos no hay razón para tratamiento (12). A continuación se mencionan los tratamientos médicos usados y la respectiva evidencia disponible.

Antiinflamatorios (AINES). Estos no han mostrado eficacia en el tratamiento sintomático de los miomas; en un estudio controlado con placebo doble ciego, en 25 mujeres con menorragia, 11 de las cuales también tenían miomas, en el 36% de las pacientes se presentó disminución de la menorragia idiopática, pero no en quienes tenían miomas (13).

Anticonceptivos orales (ACO). Son considerados de primera línea para el control del sangrado anormal y dismenorrea en pacientes con o sin miomas, sin embargo, estos tratamientos han demostrado utilidad a corto plazo, por que posteriormente la mayoría de las pacientes a las que se recomienda su uso, requieren tratamiento complementario (3). **Progestágenos o dispositivos intrauterinos liberadores de progestágeno.** En un estudio descriptivo efectuado en África sobre la eficacia de la medroxiprogesterona, se logró reducción del volumen uterino en un 48% y del mioma en un 33%, pero el número de pacientes fue muy limitado solo

veinte pacientes (14); por otra parte, el sistema intrauterino liberador de progestágeno es considerado una efectiva terapia en la hemorragia asociada con miomas, con mejoría de los niveles de hemoglobina, pero se requieren estudios aleatorizados controlados (15,16,17).

Grigorieva y cols (18), en un estudio descriptivo, con el dispositivo liberador de levonorgestrel en 67 pacientes, de los cuales 61 terminaron el seguimiento a los 12 meses, demostraron disminución en el sangrado menstrual para pacientes con miomas que no afectan la cavidad uterina, y con volúmenes uterinos entre 138 ± 72 ml, lograron disminución del volumen en un 18% (122 ± 73 ml).

En una revisión sistemática, sobre el uso del dispositivo liberador de levonogestrel, Zapata y cols (19), encontraron que no aumenta el sangrado en pacientes con miomas, disminuye la cantidad de flujo menstrual, pero hay un importante número de casos de sangrado irregular y una mayor tasa de expulsión.

El reporte de Sayed y cols, en un estudio aleatorizado controlado, donde comparan el dispositivo liberador de levonogestrel con anticonceptivos orales, se observó una disminución del sangrado en un 91% a los 12 meses en el grupo levonorgestrel, comparada con el 25% del grupo de anticonceptivos. Una de las conclusiones de este estudio es que puede ser usado en pacientes seleccionadas con fibromas, que deseen preservar su fertilidad, pero se requieren estudios con un mayor número de pacientes (20).

Respecto a los progestágenos de nueva generación, Ichigo y cols (21), analizaron 55 pacientes con endometriosis que coexistían con miomas a los que se les administró dienogest, encontraron una disminución en el volumen de los miomas del $59,7 \pm 7\%$, comparado con 12 pacientes que recibieron análogos, los cuales presentaron una disminución del $51,9 \pm 5,5\%$; lo que permite concluir que el dienogest puede ser usado para mujeres que deseen evitar una cirugía (21). Sin embargo, no hay suficiente evidencia que soporte el uso de progestágeno en pacientes con miomas uterinos (15).

Agonistas de Hormona liberadora de Gonadotropinas (GnRH). Lethaby y cols (22), en una revisión sistemática con el uso de análogos de GnRH, determinaron que había un aumento preoperatorio en la hemoglobina y el hematocrito, con disminución de la necesidad de incisión mediana, y mayor posibilidad de realizar la cirugía por vía vaginal; por otra parte, encontraron significancia estadística en la disminución de la pérdida sanguínea (58 mililitros) durante la cirugía, cantidad que no tiene significancia clínica. También encontraron como desventaja la posibilidad de recurrencia de los miomas, atribuida que los fibromas pequeños no son observados al momento de la cirugía. Iguales conclusiones se encontraron en la revisión de Cochrane (23).

Igualmente, Vercellini y cols (24), usando análogos tres meses previos a la cirugía, se logró una tasa más alta de histerectomías por vía vaginal (53%), comparada con las pacientes llevadas inmediatamente a cirugía (16%) (24).

Vercellini y cols (25), en un estudio aleatorizado controlado consideran que no se justifica el uso de análogos en pacientes a quienes se va a realizar miomectomía, porque no disminuye la pérdida sanguínea intraoperatoria.

En cuanto al uso de análogos en miomectomía por histeroscopia, Muzii y cols (26), en un estudio aleatorizado multicéntrico en miomas tipo 0 o 1 de acuerdo a la clasificación de la Sociedad Europea de Endoscopia, tamaño entre 10 y 35 mm, encontraron beneficio para disminuir el tiempo de cirugía y la absorción de fluidos. Sin embargo, Mavrelou y cols (27), en otro estudio aleatorizado con 47 pacientes, no demostraron beneficio en el uso de análogos GnRH previos a la cirugía, para la resección de miomas tipo I y II.

Terapia "add back" o terapia coadyuvante. Dado que el uso prolongado de los análogos agonistas de la GnRH producen menopausia química por hipogonadismo hipogonadotropo, se han introducido la llamada terapia add back, basada en la teoría del umbral estrogénico, que postula la existencia de una respuesta jerárquica de diferentes tejidos hormono-dependientes al estradiol, que neutraliza estos efectos, mediante el uso coadyuvante concomitante de estrógenos o progestágenos, solos o combinados, Tibolona o Raloxifeno (28). Según, Palomba y cols (29), en un estudio controlado aleatorizado con placebo cuando al análogo de la GnRH se le asocia Raloxifeno, la reducción del tamaño es mayor si se compara con el análogo solo, sin diferencia en efectos clínicos o de laboratorio (29).

Antagonistas de la Hormona liberadora de Gonadotropinas (GnRH). En un estudio prospectivo realizado por Flierman y cols (30), con un antagonista de la GnRH (ganirelix acetato) en 19 pacientes, demostró disminución del 42,7% en el tamaño de los miomas, y 46,6% en el tamaño uterino. El elagolix de administración oral (27,31), es otro antagonista promisorio. Estos fármacos requieren estudios aleatorizados controlados para recomendar su uso.

Moduladores selectivos de receptores de progestágeno (SPRMs). La mifepristona ha sido el primero de los SPRMs (1) con el cual se ha demostrado disminución en el tamaño de los miomas. En varios estudios con dosis de 5-50 miligramos por 3 a 6 meses, muestra reducción del 26 al 74% del volumen y disminución de los síntomas, pero con alta prevalencia de hiperplasia endometrial como efecto secundario. En el uso de la mifepristona hay 3 desventajas (32). Un aumento del 3 al 9% de las transaminasas, pero nunca por encima de 100 unidades por litro, oleadas de calor del 10 al 20% y engrosamiento endometrial.

La revisión sistemática de Steinauer y cols (33), en 2004, mostraron que la mifepristona es efectiva en el tratamiento de los miomas uterinos, pero produce hiperplasia endometrial como efecto secundario. Sin embargo, el estudio de Tristan y cols (34), en su revisión de Cochrane concluyen que la mifepristona disminuye la hemorragia menstrual y mejora la calidad de vida, pero no disminuye el volumen de los miomas (34).

El metaanálisis de Shen y cols (35), que recolectó 780 mujeres de 11 estudios aleatorizados controlados, se concluye que la mifepristona disminuye significativamente el volumen de los miomas y del útero, con mejoría de los síntomas. La dosis óptima es de 2,5 miligramos por 3 a 6 meses. También llegan a la conclusión en que no hay suficiente evidencia que el tratamiento con este medicamento lleve a hiperplasia endometrial de alto grado.

Más recientemente Yerushalmi y cols (36), reportan el uso de mifepristona por vía vaginal a dosis de 10 miligramos en 33 pacientes, en quienes se logró la disminución del volumen uterino de $135,3 \pm 22,9 \text{ cm}^3$ a $101,2 \pm 22 \text{ cm}^3$, con disminución en la hemorragia uterina anormal y mejoría de la calidad de vida. No encontraron desarrollo de hiperplasia endometrial.

En la Tabla I se resumen los principales trabajos que comparan la mifepristona con placebo; se describe el número de pacientes que terminaron el estudio, el tiempo usado, la disminución del volumen del mioma y del útero y el porcentaje de hiperplasia (5,37-39). En la Tabla II se comparan diferentes dosis de mifepristona y su eficacia en la reducción del volumen del mioma y del útero y el porcentaje de desarrollo de hiperplasia (6,32,40-45).

En un estudio realizado por Chwalisz y cols (46), con 129 pacientes, con asoprisnil un SPRMs selectivo, las cuales fueron aleatorizadas en cuatro grupos, con dosis de 5, 10 y 25 miligramos y placebo,

demonstraron eficacia en la mejoría de los síntomas, disminución del sangrado, disminución del volumen uterino y del mioma dominante; efectos más evidentes con dosis de 25 miligramos, pero encontraron oleadas de calor entre 3 y 10% en las diferentes dosis y formación de quistes funcionales en los ovarios. Desafortunadamente, no se hizo seguimiento posterior a la suspensión del medicamento, se requieren más estudios para recomendar su uso.

El acetato ulipristal (VA2914 CDD2914), es uno de los SPRMs selectivos, que induce apoptosis de las células del mioma in vitro (4,47). Por otro lado, Williams y cols (48), demostraron que después del tratamiento con acetato ulipristal, el epitelio glandular parecía inactivo; se presentó un leve engrosamiento reversible del endometrio en una minoría de casos. Donnez y cols (2), en un estudio fase III, aleatorizaron tres grupos, con dosis de 5 y 10 miligramos de ulipristal y un tercer grupo con placebo por 13 semanas; encontraron disminución significativa del volumen del mioma y de la hemorragia en ambas dosis, respecto al placebo. En otro estudio, también realizado por Donnez y cols (7), compararon el ulipristal con leuprolide en 290 pacientes, con dosis de ulipristal de 5 mg y 10 mg en 100 y 95 pacientes respectivamente, y leuprolide a dosis de 3,75 mg en 95 mujeres; se logró reducción del volumen de los miomas del 36% al 42% con ulipristal, y del 53% con leuprolide; los síntomas vasomotores afectaron al 10-11% de las pacientes del primer medicamento y al 40% del grupo de leuprolide; aproximadamente la mitad de las pacientes fueron llevadas a cirugía y el otro 50% fue seguido a 6 meses. No se presentó diferencias en la mejoría de la calidad de vida, y encontraron que al mes se empezó a presentar aumento en el tamaño de los miomas de las pacientes con acetato leuprolide y la reducción del volumen se mantuvo por más tiempo en el grupo de ulipristal.

Tabla I
EFFECTO SOBRE EL VOLUMEN DEL MIOMA Y DEL ÚTERO, CON EL USO DE LA MIFEPRISTONA VS PLACEBO

Autores	Dosis vs placebo	Pacientes que terminan el estudio	Tiempo (meses)	Amenorrea (%)	Reducción volumen uterino (%)	Reducción volumen del mioma (%)	Hiperplasia endometrial (%)
Fiscella (2006, EEUU)	5 mg	22	6	NR	47	NR	0
	placebo	20	6	NR	0	NR	0
Engman (2009, Suecia)	50 mg	14	3	NR	NR	27	0
	placebo	14	3	NR	NR	0	0
Bagaria (2009, India)	10 mg	19	3	84,2	26,6	30	63,1
	placebo	16	3	0	0	0	0
Carbonell (2013, Cuba)	5 mg	47	3	93,1	NR	28,5	0
	placebo	58	3	4,3	NR	0	0

NR: No hay reporte.

Tabla II
EFFECTO SOBRE EL VOLUMEN DEL MIOMA Y DEL ÚTERO CON LAS DIFERENTES DOSIS DE MIFEPRISTONA Y TIEMPO DE TRATAMIENTO

Autores	Dosis (mg)	Pacientes (n)	Tiempo de tratamiento (meses)	Pacientes con amenorrea (%)	Reducción volumen del mioma (%)	Reducción volumen uterino (%)	Hiperplasia (%)
Eisinger (2003, EEUU)	5	14	6	61	NR	48	25
	10	20	6	65	NR	49	30
Carbonell (2008, Cuba)	5	49	3	89,8	45	36	0
Carbonell (2010, Cuba)	5	48	3	95,8	47,5	27	0
	10	52	3	86,5	38,3	25,1	0
Carbonell (2010, Nicaragua)	5	44	3	86,4	60,8	34,4	8,8*
	10	43	3	93	59,4	30,4	8,8*
Carbonell (2012, Cuba)	5	82	6	42	39,1	27,2	2,4
	10	78	6	86	48,1	30,3	1,3
Carbonell (2013, Cuba)	5	35	9	82,1	65,8	33,4	0
	10	35	9	100	52,2	38,5	0
Carbonell (2013, Cuba)	2,5	102	3	78	27,9	18,2	0
	5	106	3	93,6	45,5	22,1	0
Kulshrestha (2013, India)	10	73	3	90,4	22,5	NR	6,9
	25	70	3	95,7	35,7	NR	9,4

* Posterior a nuevo análisis 0 por ciento. NR: No hay reporte.

El proellex (CDB4124), es otro de los SPRMs selectivo que ha demostrado disminución en el tamaño de los miomas (8) pero requiere estudios aleatorizados controlados.

Inhibidores de aromatasa. Hilario y cols (49), encontraron que con el uso de anastrozol se bloquea la síntesis de estrógenos, con lo cual se logra reducción del volumen del útero entre el 9-32%, con mejoría de los síntomas y sin cambios de hipoestrogenismo. La investigación de Parsanezhad y cols (10), en un estudio aleatorizado controlado multicéntrico encontraron ventajas cuando se comparó un inhibidor de la aromatasa versus un análogo de la GnRH. Los hallazgos favorecen a los inhibidores de la aromatasa respecto a sus menores efectos secundarios y mayor reducción del volumen uterino (45,6 vs 33,2%) (10).

Ácido tranexámico. Este fármaco es un bloqueador del punto de enlace de la lisina en la enzima plasmina, esencial para el enlace de la plasmina con la fibrina. En un estudio realizado por Caglar y cols (50), con 100 pacientes, a quienes se les realizó miomectomía y se les administró ácido tranexámico por vía endovenosa, no se demostró beneficio en la disminución de la pérdida sanguínea, y no existe evidencia para su recomendación (50).

Moduladores selectivos de receptores estrogénicos (SERMS): Jirecek y cols (51), usando Raloxifeno de 180 miligramos al día encontraron prevención en la progresión del crecimiento de los miomas comparado con el grupo control sin medicación y resultó una disminución en el volumen de los miomas en un 9,1% comparado con el inicio y un 22,2% comparado con el control sin significancia estadística. Por otra parte, Sadan y cols (52), en un estudio con tamoxifeno consideraron que no se debe usar por los efectos secundarios. No hay evidencia suficiente para recomendar el uso de los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMS) en disminución del tamaño o mejoría de los síntomas (53).

Danazol. Respecto a este medicamento a la fecha de la publicación no existen estudios aleatorizados controlados que soporten que los beneficios sean mayores que los riesgos para el tratamiento de los miomas sintomáticos (54).

Preparaciones a base de hierbas. Roshdy y cols (55), en un estudio clínico aleatorizado controlado con placebo en 33 pacientes, encontraron disminución en el volumen de los miomas en un 32,6% en pacientes que recibieron extracto de té verde por 4 meses, comparado con el placebo, sin embargo, el

número de pacientes no permite sacar conclusiones y se requieren estudios para apoyar o rechazar el uso en esta enfermedad (56).

Acupuntura. El uso de la acupuntura en el tratamiento de los miomas es incierto, se requieren estudios aleatorizados controlados, acerca de su eficacia y seguridad (57).

Otros medicamentos. Pourmatroud y cols (58), usaron vitamina C de 2 g durante la miomectomía en 102 pacientes, encontraron disminución en la pérdida sanguínea, cuando se usaba concomitante durante la cirugía. Otros productos farmacológicos han sido objeto de investigación en el tratamiento médico de los miomas, como los moduladores selectivos de receptores prostaglandínicos CP8863 y CP8947, la rosiglitazona y ciglitazona, la pirfenidona, una molécula de piridina con efecto antifibrótico, ha sido también usada por su efecto inhibidor de la proliferación de las células miometriales y del mioma in vitro (8,11). El tranilast, los derivados del ácido retinoico, la cabergolina, los derivados de heparina, el interferón- α , los análogos de la somastatina, el isoliquiritigenin, la curcumina y la vitamina D, no presentan resultados contundentes (8,28).

CONCLUSIONES

La literatura muestra que hay evidencia de varios medicamentos que pueden ser usados para el manejo de pacientes con miomatosis especialmente para el manejo de los síntomas asociados para mejorar su calidad de vida, las pacientes que obtienen mayor beneficio son las que están cercanas a la menopausia. Finalmente hay otros fármacos que son objeto de investigación y pueden ser futuras opciones terapéuticas para su uso en conjunto tanto en la miomectomía y como uso exclusivo de tratamiento médico.

DECLARACIÓN: Parte de esta revisión fue presentada como ponencia en el XII Congreso Sociedad Iberoamericana de Endoscopia Ginecológica (SIAEGI) y III Congreso Colombiano de Endoscopia Ginecológica. Cartagena, Colombia 25 de Noviembre de 2013.

REFERENCIAS

1. Tropeano G, Amoroso S, Scambia G. Non-surgical management of uterine fibroids. *Human Reproduction Update* 2008;14(3): 259-274
2. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, *et al.* Ulipristal Acetate versus Placebo for Fibroid Treatment before Surgery. *N Engl J Med* 2012;366:409-20.
3. ACOG Practice Bulletin. Alternatives to Hysterectomy in the Management of Leiomyomas. *Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists* 2008; 112(2). PART 1.
4. Croxtall JD. Ulipristal Acetate In Uterine Fibroids. *Drugs* 2012;72 (8):1075-1035
5. Engman M, Granberg S, Williams ARW, Meng CX, Lalitkumar PGL, Gemzell-Danielsson K. Mifepristone for treatment of uterine leiomyoma. A prospective randomized placebo controlled trial. *Human Reproduction* 2009;24(8):1870-9.
6. Carbonell Esteve JL, Acosta R, Heredia B, Pérez Y, Yero Castañeda MC, Seigler I, Andreu Ballester JC. Mifepristona para tratamiento del fibroma uterino. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2010;36(2)130-44.
7. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baró F, *et al.* Ulipristal Acetate versus Leuprolide Acetate for Uterine Fibroids. *N Engl J Med* 2012;366:421-32.
8. Islam S, Protic O, Giannubilo SR, Toti P, Tranquilli AL, Petraglia F, Castellucci M, *et al.* Uterine Leiomyoma: Available medical treatments and new possible therapeutic options. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:921-34.
9. Lu D, Lu X, Navaratnam K, Shi G. Aromatase inhibitors for uterine fibroids. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;(12):CD009505.
10. Parsanezhad ME, Azmoon M, Alborzi S, Rajaeeferd A, Zarei A, Kazerooni T, Frank V, Schmidt EH. A randomized, controlled clinical trial comparing the effects of aromatase inhibitor (letrozole) and gonadotropin-releasing hormone agonist (triptorelin) on uterine leiomyoma volume and hormonal status. *Fertil Steril* 2010;93:192-8.
11. Sankaran S, Manyonda IT. Medical management of fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22(4):655-76.
12. Marret H, Fritel X, Ouldamer L, Bendifallah S, Brun JL, De Jesus I, *et al.* Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines. *Eur J ObstetGynecol Reprod Biol* 2012;165:156-64.
13. Parker WH. Uterine myomas: management. *Fertil Steril* 2007;88:255-71.
14. Venkatachalam S, Bagratee JS, Moodley J. Medical management of uterine fibroids with medroxy progesterone acetate (Depo Provera): a pilot study. *J Obstet Gynaecol* 2004;24(7):798-800.
15. Soysal S, Soysal ME. The efficacy of levonorgestrel-releasing intrauterine device in selected cases of myoma-related menorrhagia: a prospective controlled trial. *Gynecol Obstet Invest* 2005;59:29-35.
16. Sangkomkamhang US, Lumbiganon P, Laopaiboon M, Mol BWJ. Progestogens or progestogen-releasing intrauterine systems for uterine fibroids. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;(2):CD008994.
17. Gunes M, Ozdegirmenci O, Kayikcioglu F, Haberal A, Kaplan M. The effect of levonorgestrel intrauterine system on uterine myomas: A 1-year follow-up study. *J Min Inv Gynecol* 2008;15:735-8.
18. Grigorieva V, Chen-Mok M, Tarasova M, Mikhailov A. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to treat bleeding related to uterine leiomyomas. *Fertil Steril* 2003;79:1194-8.
19. Zapata LB, Whiteman KM, Tepper NK, Jamieson DJ, Marchbanks PA, Curtis MK. Intrauterine device use among women with uterine fibroids: a systematic review. *Contraception* 2010;82:41-55.
20. Sayed GH, Zakerah MS, El-Nashar SA, Shaaban MM. A randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a low-dose combined oral contraceptive for fibroid-related menorrhagia. *Inter J Gynecol Obstet* 2011;112:126-30.
21. Ichigo S, Takagi H, Matsunami K, Suzuki N, Imai A.

- Beneficial effects of dienogest on uterine myoma volume: a retrospective controlled study comparing with gonadotropin-releasing hormone agonist. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284:667-70.
22. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Efficacy of pre-operative gonadotropin hormone releasing analogues for women with uterine fibroids undergoing hysterectomy or myomectomy: a systematic review. *BJOG* 2002;109:1097-108.
 23. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter MC. Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001;(2):CD000547.
 24. Vercellini P, Crosignani PG, Mangioni C, Imperato E, Ferrari A, De Giorgi O. Treatment with a gonadotropin releasing hormone agonist before hysterectomy for leiomyomas: results of a multicentre, randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:1148-54.
 25. Vercellini P, Trespidi L, Zaina B, Vicentini S, Stellato G, Crosignani PG. Gonadotropin-releasing hormone agonist treatment before abdominal myomectomy: a controlled trial. *Fertil Steril* 2003;79:1390-5.
 26. Muzii L, Boni T, Bellati F, Marana R, Ruggiero A, Zullo MA, Angioli R, Panici PB. GnRH analogue treatment before hysteroscopic resection of submucous myomas: a prospective, randomized, multicenter study. *Fertil Steril* 2010;94:1496-9.
 27. Mavrelou D, Ben-Nagi J, Davies A, Lee C, Salim R, Jurkovic D. The value of pre-operative treatment with GnRH analogues in women with submucous fibroids: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Hum Reprod* 2010;25(9):2264-69.
 28. Sabry M, Al-Hendy A. Medical Treatment of Uterine Leiomyoma. *Reprod Sci* 2012;19(4) 339-53.
 29. Palomba S, Russo T, Orio Jr F, Tauchmanova L, Zupi E, Benedetti Panici PL, *et al.* Effectiveness of combined GnRH analogue plus raloxifene administration in the treatment of uterine leiomyomas: a prospective, randomized, single-blind, placebo-controlled clinical trial. *Hum Reprod* 2002;17(12):3213-19.
 30. Flierman PA, Oberye JLL, van der Hulst VPM, de Blok S. Rapid reduction of leiomyoma volume during treatment with the GnRH antagonist ganirelix. *BJOG* 2005;112:638-42.
 31. Struthers RS, Nicholls AJ, Grundy J, Chen T, Jimenez R, Yen SS, *et al.* Suppression of Gonadotropins and Estradiol in Premenopausal Women by Oral Administration of the Nonpeptide Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist Elagolix. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(2):545-51.
 32. Carbonell JL, Acosta R, Pérez Y, Marrero AG, Trellez E, Sánchez C, Tomasi G. Safety and effectiveness of different dosage of mifepristone for the treatment of uterine fibroids: a double-blind randomized clinical trial. *Int J Women's Health* 2013;5:115-24.
 33. Steinauer J, Pritts EA, Jackson R, Jacoby AF. Systematic Review of mifepristone for the treatment of uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2004;103:1331-6.
 34. Tristan M, Orozco LJ, Steed A, Ramírez- Morera A, Stone P. Mifepristone for uterine fibroids. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012;(8):CD007687.
 35. Shen Q, Hua Y, Jiang W, Zhang W, Chen M, Zhu X. Effects of mifepristone on uterine leiomyoma in premenopausal women: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2013;100(6):1722-6.
 36. Yerushalmi GM, Gilboa Y, Jakobson-Setton A, Tadir Y, Goldchmit C, Katz D, Seidman DS. Vaginal mifepristone for the treatment of symptomatic uterine leiomyomata: an open-label study. *Fertil Steril* 2014;101(2):496-500.
 37. Fiscella K, Eisinger SH, Meldrum S, Feng Ch, Fisher SG, Guzick, DS. Effect of mifepristone for symptomatic leiomyomata on quality of life and uterine size. A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108:1381-7.
 38. Bagaria M, Suneja A, Vaid NB, Guleria K, Mishra K. Low-dose mifepristone in treatment of uterine leiomyoma: A randomised double-blind placebo-controlled clinical trial. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 2009;49:77-83.
 39. Carbonell JL, Acosta R, Pérez Y, Rodríguez B, Seigler I, Sánchez C, Tomasi G. Mifepristone versus placebo to treat uterine myoma: a double-blind, randomized clinical trial. *Int J Women's Health* 2013;5:361-9.
 40. Eisinger SH, Meldrum S, Fiscella K, le Roux HD, Guzick DS. Low-dose mifepristone for uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2003;101(2):243-50.
 41. Carbonell JL, Acosta R, Heredia B, Pérez Y, Yero Castañeda M, Valle Hernández A. Mifepristone for the treatment of uterine leiomyomas. A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;112:1029-36.
 42. Carbonell JL, Quiróz GM, Borge A, Castellón Zapata LE, Cuadra Aragón W, Tomasi G. Mifepristona 5 mg frente a 10 mg diarios en el tratamiento del leiomioma. *Ensayo clínico aleatorizado. Prog Obstet Ginecol* 2010;53(2):51-8.
 43. Carbonell JL, Acosta R, Pérez Y, Campos R, Valle A, Sanchez C. Treatment of uterine myoma with 5 or 10 mg mifepristone daily during 6 months, post-treatment evolution over 12 months: double-blind randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;161:202-8.
 44. Carbonell JL, Acosta R, Pérez Y, Garcés R, Sánchez C, Tomasi G. Clinical Study. Treatment of uterine myoma with 2.5 or 5 mg mifepristone daily during 3 months with 9 months posttreatment followup: randomized clinical trial. *ISRN Obstet Gynecol* 2013;64930:1-8.
 45. Kulshrestha V, Kiriaplani A, Agarwal N, Sareen N, Garg P, Hari S *et al.* Low dose mifepristone in medical management of uterine leiomyoma-an experience from a tertiary care hospital from north India. *Indian J Med Res* 2013;137:1154-62.
 46. Chwalisz K, Larsen L, Mattia-Goldberg C, Edmonds A, Elger W, Winkel CA. A randomized, controlled trial of asoprisnil, a novel selective progesterone receptor modulator, in women with uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 2007;87(6):1399-412.
 47. Biglia N, Carinelli S, Maiorana A, D'Alonzo M, Lo Monte G, Marci R. Ulipristal acetate: a novel pharmacological approach for the treatment of uterine fibroids. *Drug Des Devel Ther* 2014;8:285-92.
 48. Williams ARW, Bergeron C, Barlow DH, Ferenczy A. Endometrial morphology after treatment of uterine fibroids with the selective progesterone receptor modulator, ulipristal acetate. *Int J Gynecol Pathol* 2012;31:556-69.
 49. Hilario SG, Bozzini N, Borsari R, Baracat EC. Action of aromatase inhibitor for treatment of uterine

- leiomyoma in perimenopausal patients. *Fertil Steril* 2009;91(1):240-3.
50. Caglar GS, Tasci Y, Kayikcioglu F, Haberal A. Intravenous tranexamic acid use in myomectomy: A prospective randomized double-blind placebo controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;137:227-31.
 51. Jirecek S, Lee A, Pavo I, Crans G, Eppel W, Wenzl R. Raloxifene prevents the growth of uterine leiomyomas in premenopausal women. *Fertil Steril* 2004;81:132-6.
 52. Sadan O, Ginath S, Sofer D, Rotmensch S, Debby A, Glezerman M. *et al.* The role of tamoxifen in the treatment of symptomatic uterine leiomyomata – a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;96:183-6.
 53. Deng L, Wu T, Chen XY, Xie L, Yang J. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) for uterine leiomyomas. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012;(10):CD005287.
 54. Ke LQ, Yang K, Li CM, Li J. Danazol for uterine fibroids. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;(3):CD007692.
 55. Roshdy E, Rajaratnam V, Maitra S, Sabry M, Ait Allah AS, Al-Andy A. Treatment of symptomatic uterine fibroids with green tea extract: a pilot randomized controlled clinical study. *Int J Women's Health* 2013;5:477-86.
 56. Liu JP, Yang H, Xia Y, Cardini F. Herbal preparations for uterine fibroids. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;(4):CD005292.
 57. Zhang Y, Peng W, Clarke J, Zhishun L. Acupuncture for uterine fibroids. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;(1):CD007221.
 58. Pourmatroud E, Hormozi L, Hemadi M, Golshahi R. Intravenous ascorbic acid (vitamin C) administration in myomectomy: a prospective, randomized, clinical trial. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:111-5.
-

Artículo de Revisión

Investigación en intervención breve y consumo de alcohol durante la gestación: productividad e impacto

Aldana Lichtenberger,^{1,2,a} Karina Conde, MSc^{1,2,a}, Mariana Cremonte, PhD.^{1,2,a}

¹Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Mar del Plata, Argentina. ²Universidad Nacional de Mar del Plata, Mar del Plata, Argentina.

^a Psicóloga.

RESUMEN

Objetivo: Describir la producción científica de las Intervenciones Breves (IB) para disminuir el consumo de alcohol durante la gestación y cuantificarla mediante indicadores bibliométricos. **Método:** Se realizó un estudio de investigación secundaria con un diseño de revisión estructurada que consistió en búsquedas sistemáticas en las bases de datos Lilacs, PsycINFO, PubMed, Scielo y Scopus. Para el análisis se accedió al documento completo y se registraron características y procedimientos de aplicación de IB de los documentos seleccionados. **Resultados:** Se analizaron 45 artículos, la mayoría de los Estados Unidos. La primera publicación fue en 1999 registrándose un incremento progresivo hasta la actualidad. La revista con más publicaciones fue *Obstetrics and Gynecology* y el idioma predominante el inglés. El 52% de los artículos corresponden a trabajos empíricos, y el resto a trabajos de reflexión y revisiones que en su mayoría, promueven la abstinencia durante la gestación. En los trabajos experimentales se compararon dos grupos, intervención y control, y se registraron dos modalidades: vía web y cara a cara (71%). Para tamizar consumo de alcohol el T-ACE fue el instrumento más recomendado y utilizado, junto con preguntas de cantidad y frecuencia. **Conclusiones:** La necesidad de contar con estrategias efectivas para evitar el consumo de alcohol durante la gestación está siendo cada vez más reconocida. Se espera que en los próximos años el crecimiento del número de publicaciones impacte en nuestro contexto latinoamericano donde hay escasez de publicaciones, aparentemente nulas en habla hispana, y donde existe una relevante necesidad de evidencia sobre estrategias efectivas en esta población.

PALABRAS CLAVES: *Intervenciones breves, bebidas alcohólicas, promoción de la salud, embarazo, indicadores bibliométricos*

SUMMARY

Aims: To describe the scientific production of the Brief Interventions (BI) to reduce alcohol consumption during pregnancy and quantify it by bibliometric indicators. **Method:** A secondary research study was conducted with a structured design review. A systematic search of Lilacs, PsycINFO, PubMed, Scopus and Scielo databases was made. For the analysis, we accessed to the full document and then concentrated on the application and procedures of the BI characterized in the articles. **Results:** Forty-five articles, most from the United States were analyzed. In 1999 was the first publication and it has been a gradual increase until today. The journal which published more was *Obstetrics and Gynecology* and the language of all publications was above all English. Half of the articles were empirical works, and the rest, opinion articles, and reviews. Most of them promote alcohol abstinence during pregnancy. In all experimental works, two groups were compared: intervention and control and the BI was implemented by two procedures: via web or face to face (71%). Among all the alcohol consumption screening instruments, the most recommended

and used was the T-ACE, along with quantity and frequency questions. *Conclusions:* The need for effective strategies to prevent alcohol consumption during pregnancy is being increasingly recognized. It is expected that in coming years the growth in the number of publications have an impact on our Latin American context, where there is a lack of publications, apparently null in Spanish speaking, and where there is a significant need for evidence on effective strategies in this population.

KEY WORDS: *Brief interventions, alcohol drink, health promotion, pregnancy, bibliometric indicators*

INTRODUCCIÓN

El consumo de alcohol está aumentando de forma progresiva y constante entre las mujeres en edad reproductiva durante los últimos años (1). Consumir alcohol durante la gestación, aún en dosis muy bajas, puede producir una amplia gama de disfunciones en el desarrollo del niño que suele englobarse bajo el término Trastornos del Espectro Alcohólico Fetal. Todas estas dificultades son totalmente prevenibles si la mujer no consume alcohol durante este período (2) y es por ello que la recomendación oficial en muchos países suele ser la abstinencia (3,4). A pesar de lo anterior, la prevalencia de consumo de alcohol durante la gestación es alarmante en todo el mundo, alcanzando al 75% de las mujeres gestantes en países de la región (2).

La OMS reconoce la importancia de desarrollar esfuerzos para prevenir tempranamente los daños provocados por el consumo de alcohol en poblaciones jóvenes y de mujeres, especialmente aquellas en etapa gestacional (5,6). La Intervención Breve (IB) es una técnica, costo- efectiva y fácil de instrumentar que presenta amplia evidencia sobre su eficiencia, eficacia y factibilidad en diversos contextos (e.g. salas de emergencia, contextos educativos), pero aún escasa en contextos de atención prenatal.

El objetivo del estudio es describir la producción científica sobre la IB para disminuir el consumo de alcohol durante la gestación y cuantificarla mediante indicadores bibliométricos.

MÉTODO

Tipo de estudio y diseño. Se realizó un estudio de investigación secundaria (7) con un diseño de revisión estructurada.

Búsqueda bibliográfica. Se realizaron búsquedas sistemáticas hasta el 8 de mayo de 2015 en las bases de datos Lilacs, PsycINFO, PubMed, Scielo y Scopus, complementadas con una búsqueda online simple de documentos en español e inglés. No se limitó la cobertura temporal. La búsqueda estuvo basada en la siguiente combinación de descriptores: "brief intervention" o "motivational interview" o "SBI" o "SBIRT" con "alcohol" y "pregnant" o "pregnancy" o "prenatal", en los títulos, abstracts y texto completo. Para las bases de datos en español se

utilizaron las expresiones "intervención breve" o "entrevista motivacional" o "SBI" o "SBIRT" con "alcohol" y "embarazadas" o "gestantes" o "prenatal".

Criterios de elegibilidad. Se incluyeron sólo artículos publicados sobre la IB para reducir el consumo alcohol o promover abstinencia en mujeres gestantes. Los documentos fueron evaluados mediante los criterios de la guía del Critical Appraisal Skills Programme (CASP).

Extracción de los datos. Luego de eliminar artículos repetidos y aquellos que en su título o resumen no presentaran ninguna relación entre IB y consumo de alcohol durante la gestación, se analizaron los artículos completos. Se construyó una base de datos para la categorización de los artículos.

Características de los estudios. Del análisis de los documentos se extrajo la siguiente información: autores, país según afiliación institucional del primer autor, año y revista de publicación, idioma, tipo de artículo (revisión, reflexión o empírico), recomendación de consumo durante la gestación (abstinencia o reducción) y, en los casos de estudios experimentales, cuántos grupos se utilizaron, quiénes fueron los responsables de llevar a cabo la IB e instrumento de tamizaje empleado para detectar consumo de alcohol.

RESULTADOS

Selección de estudios. Se hallaron 156 artículos: 35 indexados en PsycINFO, 46 en PubMed y 75 en Scopus. No se hallaron artículos en las bases de datos Lilacs y Scielo. Fueron excluidos 73 repetidos y 44 que no se correspondían con el objetivo de estudio. Tras la búsqueda simple, se incluyeron otros seis artículos en inglés. La cantidad de artículos total para el análisis fue de 45. En la Figura 1 se presenta un diagrama de flujo con los pasos seguidos para la obtención del número final de artículos.

Características de los artículos. Se registraron 159 autores, de los cuales 22 participaron en más de un documento. El promedio de autores por cada entrada fue cuatro. Grace Chang fue la autora con mayor número de publicaciones, un total de cinco (8-12) seguida por la American College of Obstetricians and Gynecologists con tres (6,13,14) y por Louise Floyd, Nancy Handmaker y Per Nilsen con dos publicaciones cada uno (15-20).

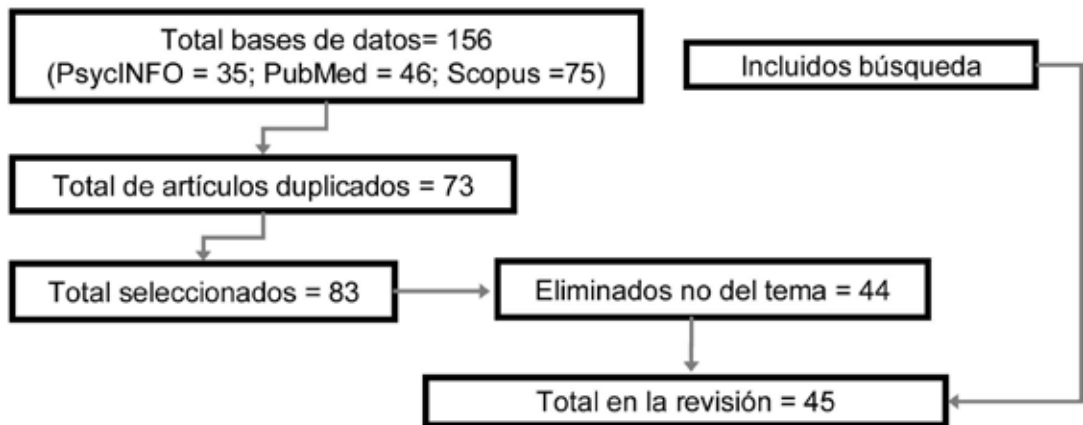


Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de artículos incluidos en la revisión sobre IB y consumo de alcohol en mujeres gestantes.

Si bien se encontraron trabajos de 15 países, Estados Unidos contó con la mayor producción (62%), junto con países de Europa que concentraron el 24% de la producción total. El 13% restante corresponde a publicaciones de África, Asia y Latinoamérica, específicamente México y Brasil (Figura 2).

Se observó que las publicaciones indexadas datan desde el año 1999 y la producción incrementó

progresivamente hasta la actualidad. En la Figura 3 se presenta la distribución por años de las publicaciones.

El total de revistas fue 35. Las que contaron con más publicaciones fueron las norteamericanas *Obstetrics and Gynecology* (FI = 4.368, Índice H = 150), seguida por *Journal of Substance Abuse Treatment* (FI = 1.867, Índice H = 70).

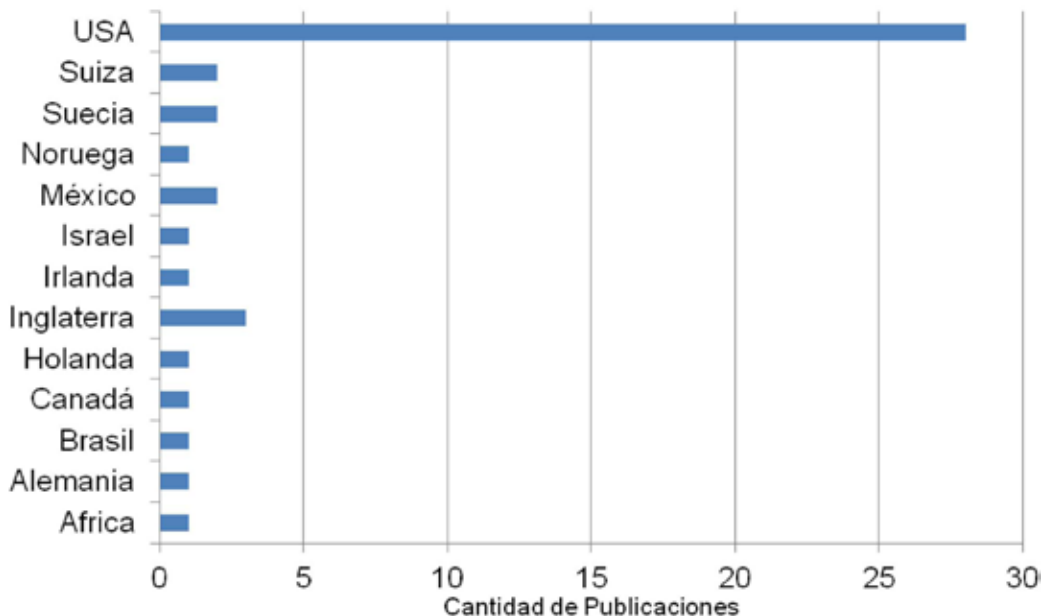


Figura 2. Distribución por país de las publicaciones sobre IB y consumo de alcohol en mujeres gestantes.

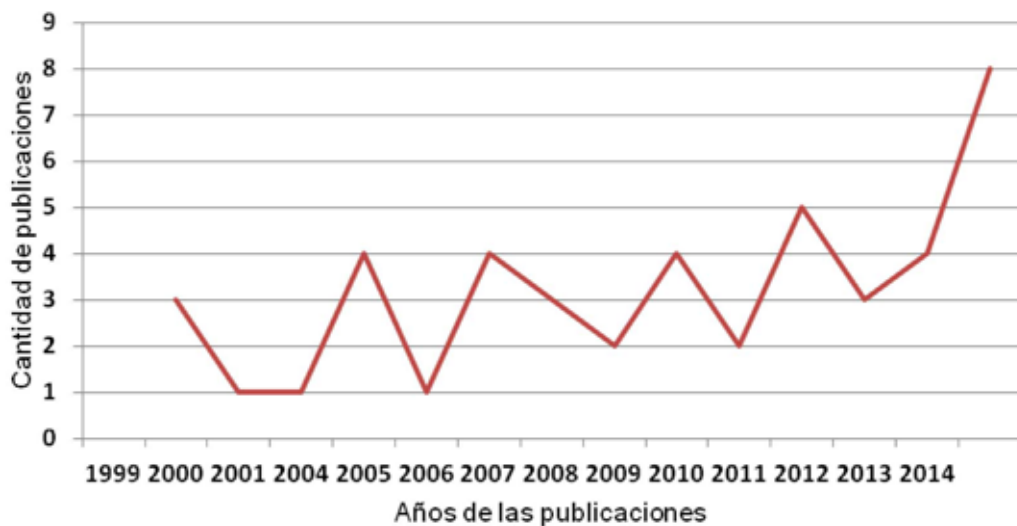


Figura 3. Distribución por años de las publicaciones sobre IB y consumo de alcohol en mujeres gestantes.

Casi la totalidad de los trabajos fueron publicados en idioma inglés, con dos excepciones, una publicación en holandés (21) y otra en francés (22).

El 52% de los artículos corresponde a trabajos empíricos, y de ellos, el 91% son experimentales. De los restantes, el 31% corresponden a trabajos de reflexión y el resto a revisiones sobre el uso de IB para reducir el consumo de alcohol en población de mujeres gestantes.

De los trabajos empíricos y las reflexiones ($n = 35$), el 74% promueven y recomiendan la abstinencia durante la gestación. El 20% considera positiva cualquier reducción en los casos donde se evidencia consumo de riesgo, pero no explicitan qué cantidad consideran como segura y un 6% no especifica ninguna recomendación.

Todos los trabajos experimentales ($n = 21$) utilizaron muestras de mujeres gestantes, y compararon resultados de dos grupos, intervención y control. Sólo un estudio, que resultó en dos publicaciones, realizó IB también a la pareja de la mujer (9,11). En el 29% de los casos la IB fue realizada por computadora, y en el 71% restante la IB fue realizada cara a cara sólo por cuerpo de investigadores (43%), investigadores junto con staff prenatal (enfermeras o parteras) (18%), sólo por el staff prenatal (31%) y en un caso por nutricionista (23).

Para evaluar el consumo de alcohol se incluyeron preguntas de cantidad y frecuencia en el 57% de los trabajos empíricos (9,11,12,18,21,23,24,25-29). El T-ACE fue el instrumento de tamizaje más recomendado y utilizado, incluyéndose en el 34% de los trabajos empíricos y siendo seleccionado

entre las mejores opciones para tamizar consumo de alcohol durante la gestación en el 64% de los trabajos de reflexión. Entre los instrumentos más recomendados también se encuentran el TWEAK (50%) junto con el AUDIT-C (14%). Sin embargo, los más utilizados en trabajos empíricos además del T-ACE fueron el AUDIT (21%) y el AUDIT-C (13%). El TWEAK se utilizó en dos investigaciones (23,30).

DISCUSIÓN

Los resultados de este trabajo indican que la investigación sobre IB y consumo de alcohol en mujeres gestantes es un campo novedoso, con crecimiento continuado y con un aumento pronunciado en los últimos años. Los análisis muestran una concentración de publicaciones en los países anglosajones y el idioma de publicación fue en su mayor parte el inglés. Si bien las publicaciones en este idioma son las más difundidas, los desarrollos en español o del contexto latinoamericano hasta la fecha son prácticamente inexistentes.

La autora con mayor producción fue Grace Chang, quien se dedica a la identificación y tratamiento del consumo de sustancias durante la gestación. Realizó el primer trabajo experimental en el área de IB y consumo de alcohol en el año 1999 (12) donde ya promovía la abstinencia al reconocer que no existirían cantidades seguras de consumo de alcohol durante este período. Por su parte, la referente en el ámbito de la prevención de Trastornos del Espectro Alcohólico Fetal, Louise Floyd, trabaja

hace más de 10 años en la prevención de la exposición prenatal al alcohol, también recomendando la abstinencia durante la etapa gestacional y enfatizando que las intervenciones deben realizarse no sólo con gestantes, sino con mujeres en edad reproductiva para prevenir los daños de los tres primeros meses, considerados críticos (15).

La tendencia general de los artículos es promover la abstinencia. Algunos países europeos como Inglaterra promueven cualquier tipo de reducción, pero en ningún trabajo se han encontrado recomendaciones de "cantidades de bajo riesgo". Debido a la relación dosis-efecto en el daño prenatal (a mayor consumo, mayor daño), cualquier reducción en cualquier momento de la gestación podría considerarse beneficiosa. Sin embargo, tal como plantean Floyd y cols (15), lo ideal es fomentar la promoción de la abstinencia no sólo de mujeres gestantes sino de aquellas que estén planificando su gestación o se encuentren en edad reproductiva.

Si bien los artículos se publican en una amplia variedad de revistas, tanto del campo médico como de la psicología, especialmente de las adicciones, la que concentra el mayor número de trabajos sobre el tema es la *Obstetrics and Gynecology*. Esta revista norteamericana es del campo médico, y es la publicación oficial de la American College of Obstetricians and Gynecologists. En todos sus estudios sobre IB y consumo de alcohol durante embarazo, y también lactancia, se promueve la abstinencia.

La mitad de los artículos publicados fueron empíricos, y de ellos la mayoría estudios experimentales. Todos los estudios experimentales utilizaron dos grupos (intervención y control, donde el control suele ser un tamizaje breve sobre consumo frecuente) a diferencia de otros contextos con mayor desarrollo de investigación, como los servicios de emergencia y la atención primaria o los estudios con estudiantes universitarios, donde se han utilizado tres grupos (tamizaje, intervención y control) para evaluar resultados de la IB y controlar los efectos del tamizaje que por lo general resulta en reducciones de cantidad y frecuencia de consumo (31,32). Entre mujeres gestantes es frecuente encontrar reducciones en ambos grupos (20), por lo que sería importante considerar la realización de nuevas investigaciones donde se tomen en cuenta este tipo de consideraciones metodológicas.

Las IB fueron realizadas en todos los casos a mujeres gestantes ya sea cara-cara o vía web, lo que coincide con el estado de las investigaciones actuales en IB, donde las intervenciones vía web han cobrado especial protagonismo en los últimos diez años (33,34) por ser un medio de intervención que en algunos contextos ha demostrado ser costo-efectivo y alcanzar a una gran cantidad de personas (35,36). Sin embargo debe tenerse en consideración que en el contexto latinoamericano

las intervenciones vía web tienen una menor tasa de respuesta en comparación con estudios de lápiz y papel, probablemente por características socio-culturales como mayor desconfianza en el uso de los medios electrónicos y preferencias de contactos interpersonales más cercanos (37).

Con respecto a los instrumentos de tamizaje, las preguntas de cantidad y frecuencia de consumo se utilizan regularmente en los trabajos empíricos. Esto podría ser resultado de la evidencia que ha demostrado que la cantidad y frecuencia de alcohol consumido pre-gestación es predictor del consumo durante la gestación (38). Por su parte, el T-ACE (39), un instrumento diseñado específicamente para población de mujeres gestantes, es el instrumento más recomendado y utilizado, seguido por el TWEAK (40) y el AUDIT-C (41) en los trabajos de reflexión, y por el AUDIT (42) y el AUDIT-C en los trabajos empíricos. Tanto el T-ACE, como el TWEAK y el AUDIT-C han demostrado buena sensibilidad y especificidad para detectar consumo de riesgo de alcohol y el AUDIT-C en la detección de dependencia y abuso en la población de mujeres gestantes (43). Sin embargo, los estudios donde se ha evaluado sensibilidad y especificidad en mujeres gestantes provienen del contexto norteamericano. El AUDIT por su parte ha demostrado buena sensibilidad y especificidad en numerosos contextos y con variadas poblaciones (44-47). Probablemente es a raíz de ello que la mayor parte de los trabajos donde se ha utilizado el AUDIT con mujeres gestantes como instrumento de tamizaje, provenga de diversos contextos y países como África (48), Israel (30), Irlanda (49) y Suiza (50).

Entre las limitaciones que podrían señalarse en este estudio, se encuentra el no haber podido efectuar un metanálisis, para evaluar de forma conjunta el efecto de la IB. Sin embargo, no fue posible debido a que los métodos de evaluación de la reducción del consumo o de los problemas relacionados en los distintos artículos fueron muy diversos. Lo mismo sucedió con los análisis estadísticos orientados a estimar la efectividad de la intervención.

CONCLUSIONES

La necesidad de contar con estrategias efectivas para evitar el consumo de alcohol durante la gestación está siendo cada vez más reconocida, lo que se refleja en la tendencia creciente de estudios que evalúan la eficacia y la efectividad de las IB en gestantes. Gran parte de las mujeres gestantes consume alcohol durante la gestación y desconoce los daños que el consumo de alcohol puede provocar en el feto. Los resultados señalan la necesidad de promover la realización de estudios que evalúen la efectividad, eficacia y factibilidad de la IB en el contexto latinoamericano, brindando

evidencia que derive en políticas públicas integrales que aborden este problema. La tendencia general de los artículos es promover la abstinencia o al menos cualquier tipo de reducción, ningún trabajo se han encontrado recomendaciones de "cantidades de bajo riesgo".

REFERENCIAS

- Obot IS, Room R. Alcohol, gender and drinking problems: perspectives from low and middle income countries. World Health Organization; 2005
- López MB, Arán Filippetti V, Cremonte M. Consumo de alcohol antes y durante la gestación en Argentina: prevalencia y factores de riesgo. *Rev Panam Salud Publica* 2015;37(4/5):211-7.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Alcohol use among women of childbearing age--United States, 1991-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002 5;51(13):273-276.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Health Care for Underserved Women. Committee opinion no. 496: At-risk drinking and alcohol dependence: obstetric and gynecologic implications. *Obstet Gynecol* 2011;118(2 Pt 1):383-8.
- World Health Organization. Guidelines for the identification and management of substance use and substance use disorders in pregnancy. 2014. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/107130/1/9789241548731_eng.pdf
- World Health Organization. Global strategy to reduce the harmful use of alcohol. 2010. Disponible en: http://www.who.int/substance_abuse/msbalcstragegy.pdf
- Martín JLR, Martín-Sánchez E, Torralba E, Domínguez ED, Lurueña-Segovia S, Moreno FA. Capítulo 9: Investigación secundaria: la revisión sistemática y el metaanálisis. *SEMERGEN-Medicina de Familia* 2008;34(1):11-6.
- Chang G. Screening and brief intervention in prenatal care settings. *Alcohol Res Health* 2004;28(2):80-4.
- Chang G, McNamara TK, Orav EJ, Koby D, Lavigne A, Ludman B, *et al.* Brief intervention for prenatal alcohol use: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005;105(5 Pt 1):991-8.
- Chang G, Goetz MA, Wilkins-Haug L, Berman S. A brief intervention for prenatal alcohol use an in-depth look. *J Subst Abuse Treat* 2000;18(2):365-9.
- Chang G, McNamara TK, Orav EJ, Wilkins-Haug L. Brief intervention for prenatal alcohol use: the role of drinking goal selection. *J Subst Abuse Treat* 2006;31(2):419-24.
- Chang G, Wilkins-Haug L, Berman S, Goetz MA. Brief intervention for alcohol use in pregnancy: a randomized trial. *Addiction* 1999;94(10):1499-508.
- ACOG Committee. ACOG Committee Opinion. Number 294, May 2004. At-risk drinking and illicit drug use: ethical issues in obstetric and gynecologic practice. *Obstet Gynecol* 2004;103:1021-31.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 422: at-risk drinking and illicit drug use: ethical issues in obstetric and gynecologic practice. *Obstet Gynecol* 2008;112(6):1449-60.
- Floyd RL, Weber MK, Denny C, O'Connor MJ. Prevention of fetal alcohol spectrum disorders. *Dev Disabil Res Rev* 2009;15(3):193-9.
- Floyd RL, O'Connor MJ, Bertrand J, Sokol, R. Reducing adverse outcomes from prenatal alcohol exposure: a clinical plan of action. *Alcohol Clin Exp Res* 2006;30(8):1271-5.
- Handmaker NS, Wilbourne P. Motivational interventions in prenatal clinics. *Alcohol Res Health* 2001;25(3):219-29.
- Handmaker NS, Miller WR, Manicke M. Findings of a pilot study of motivational interviewing with pregnant drinkers. *J Stud Alcohol* 1999;60(2):285-7.
- Nilsen P, Holmqvist M, Bendtsen P, Hultgren E, Cedergren M. Is questionnaire-based alcohol counseling more effective for pregnant women than standard maternity care? *J Women's Health* 2010;19(1):161-7.
- Nilsen P. Brief alcohol intervention to prevent drinking during pregnancy: an overview of research findings. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21(6):496-500.
- van der Wulp NY, Hoving C, Eijmael K, Candel MJ, van Dalen W, De Vries H. Reducing alcohol use during pregnancy via health counseling by midwives and internet-based computer-tailored feedback: a cluster randomized trial. *J Med Internet Res* 2014;16(12):e274.
- Leutwyler J, Daeppen JB, Gerber S, Hohfeld P. Pregnancy and alcohol consumption. *Rev Med Suisse Romande* 2004;124(1):47-50.
- O'Connor MJ, Whaley SE. Brief intervention for alcohol use by pregnant women. *Am J Public Health* 2007;97(2):252-8.
- Armstrong MA, Kaskutas LA, Witbrodt J, Taillac CJ, Hung Y, Osejo VM, *et al.* Using drink size to talk about drinking during pregnancy: a randomized clinical trial of Early Start Plus. *Soc Work Health Care* 2009;48(1):90-103.
- Witbrodt J, Kaskutas LA, Diehl S, Armstrong MA, Escobar GJ, Taillac C, *et al.* Using drink size to talk about drinking during pregnancy: early start plus. *J Addict Nurs* 2007;18(2):199-206.
- Rubio DM, Day NL, Conigliaro J, Hanusa BH, Larkby C, McNeil M, *et al.* Brief motivational enhancement intervention to prevent or reduce postpartum alcohol use: A single-blinded, randomized controlled effectiveness trial. *J Subst Abuse Treat* 2014;46(3):382-9.
- Osterman RL, Dyehouse J. Effects of a motivational interviewing intervention to decrease prenatal alcohol use. *West J Nurs Res* 2012;34(2):434-54.
- Nayak MB, Korcha RA, Kaskutas LA, Avalos LA. Feasibility and acceptability of a novel, computerized screening and brief intervention (SBI) for alcohol and sweetened beverage use in pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:379. This article has been corrected. See *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015 August 18; 15:178.
- Whicher EV, Utku F, Schirmer G, Davis P, Abou-Saleh MT. Pilot project to evaluate the effectiveness and acceptability of single-session brief counseling for the prevention of substance misuse in pregnant adolescents. *Addic Disorders Treat* 2012;11(1):43-9.
- Peles E, Sason A, Bloch M, Maslovitz S, Dollberg S, Many A, *et al.* The prevalence of alcohol, substance and cigarettes exposure among pregnant women within a general hospital and the compliance to brief intervention for exposure reduction. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2014;51(4):248-56.
- Jenkins RJ, McAlaney J, McCambridge J. Change over time in alcohol consumption in control groups

- in brief intervention studies: systematic review and meta-regression study. *Drug Alcohol Depend* 2009;100(1):107-14.
32. McCambridge J, Kypri K, McElduff P. Regression to the mean and alcohol consumption: a cohort study exploring implications for the interpretation of change in control groups in brief intervention trials. *Drug Alcohol Depend* 2014;135:156-9.
 33. Carey KB, Scott-Sheldon LA, Elliott JC, Garey L, Carey MP. Face-to-face versus computer-delivered alcohol interventions for college drinkers: a meta-analytic review, 1998 to 2010. *Clin Psychol Rev* 2012;32(8):690-703.
 34. Kypri K, Langley JD, Saunders JB, Cashell-Smith ML, Herbison P. Randomized controlled trial of web-based alcohol screening and brief intervention in primary care. *Arch Intern Med* 2008;168(5):530-6.
 35. Bewick BM, Trusler K, Barkham M, Hill AJ, Cahill J, Mulhern B. The effectiveness of web-based interventions designed to decrease alcohol consumption—a systematic review. *Prev Med* 2008;47(1):17-26.
 36. White A, Kavanagh D, Stallman H, Klein B, Kay-Lambkin F, Proudfoot J, *et al*. Online alcohol interventions: a systematic review. *J Med Internet Res* 2010 19;12(5):e62.
 37. Conde K, Cremonte M. Data quality in surveys on alcohol consumption among university students. *Cadernos de Saúde Pública* 2015;31(1):39-47.
 38. Harrison PA, Sidebottom AC. Alcohol and drug use before and during pregnancy: An examination of use patterns and predictors of cessation. *Matern Child Health J* 2009;13(3):386-94.
 39. Sokol RJ, Martier SS, Ager JW. The T-ACE questions: practical prenatal detection of risk-drinking. *Obstet Gynecol* 1989;160(2):863-70.
 40. Russell M, Bigler L. Screening for alcohol-related problems in an outpatient obstetric-gynecologic clinic. *Am J Obstet Gynecol* 1979;134(1):4-12.
 41. Bush K, Kivlahan DR, McDonnell MB, Fihn SD, Bradley KA. The AUDIT alcohol consumption questions (AUDIT-C): an effective brief screening test for problem drinking. *Arch Intern Med* 1998;158(16):1789-95.
 42. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, De la Fuente, Juan R, Grant M. Development of the alcohol use disorders identification test (AUDIT). WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption-II. *Addiction* 1993;88(6):791-804.
 43. Burns E, Gray R, Smith LA. Brief screening questionnaires to identify problem drinking during pregnancy: a systematic review. *Addiction* 2010;105(2):601-14.
 44. Babor TF, Higgins-Biddle JC, Saunders JB, Monteiro MG. Cuestionario de Identificación de los Transtornos debidos al Consumo de Alcohol. Ginebra: OMS 2001. Disponible en: http://www.who.int/substance_abuse/activities/en/AUDITmanualSpanish.pdf.
 45. Cremonte M, Cherpitel CJ. Performance of screening instruments for alcohol use disorders in emergency department patients in Argentina. *Subst Use Misuse* 2008;43(1):125-38.
 46. Daepfen J, Yersin B, Landry U, Pécoud A, Decrey H. Reliability and validity of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) imbedded within a general health risk screening questionnaire: results of a survey in 332 primary care patients. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24(5):659-65.
 47. Reinert DF, Allen JP. The alcohol use disorders identification test: an update of research findings. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31(2):185-99.
 48. Marais S, Jordaan E, Viljoen D, Olivier L, de Waal J, Poole C. The effect of brief interventions on the drinking behaviour of pregnant women in a high-risk rural South African community: a cluster randomised trial. *Early Child Development and Care* 2011;181(2):463-74.
 49. Sheehan J, Gill A, Kelly B. The effectiveness of a brief intervention to reduce alcohol consumption in pregnancy: a controlled trial. *Irish J Psychological Medicine* 2014;31(03):175-89.
 50. Lemola S, Grob A. Drinking and smoking in pregnancy: Which questions do Swiss physicians ask. *Swiss Med Wkly* 2007;137(3-4):66-9.
-

Artículo Especial

Rol de la imagenología en el proceso diagnóstico de la patología ginecológica benigna

Álvaro Huete G.¹, José Craig V.², M. Catalina Vial A.¹, Marcelo Farías J.², Harumi Tsunekawa², Mauricio Cuello F.²

¹Departamento de Radiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. ²División de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Los autores Álvaro Huete y José Craig contribuyeron igualmente a la preparación del manuscrito.

RESUMEN

En la actualidad, la selección y uso correcto de los diferentes métodos de imágenes disponibles (ecografía, tomografía axial computada y resonancia magnética) constituye uno de los pilares fundamentales para el adecuado proceso diagnóstico en ginecología. Para la mayoría de las patologías benignas que comprometen al aparato genital femenino, la ecografía transvaginal es una herramienta sensible, de fácil acceso, costo-efectiva y por tanto debiese constituir el método inicial de elección. Sin embargo, su eficacia depende de que el operador sea entrenado y experimentado en su interpretación. El uso de la tomografía computada (TC) y la resonancia magnética (RM) debiese restringirse a condiciones específicas, en especial para caracterizar lesiones que no son completamente evaluables por ultrasonido. La mayor utilidad de la TC está en el diagnóstico diferencial de las urgencias ginecológicas, en evaluar el compromiso extra pélvico de neoplasias anexiales y en el estudio preoperatorio de anomalías de la vía urinaria. Respecto de la RM, su mayor utilidad está en el estudio de lesiones anexiales complejas a la ultrasonografía, endometriosis pélvica profunda y extra pélvica, adenomiosis, malformaciones uterinas, etapificación local de neoplasias endometriales, cervicales y vaginales, y en la evaluación de miomas múltiples o extra pélvicos.

PALABRAS CLAVE: *Ecografía, tomografía computada, resonancia magnética, tumor anexial, sangrado uterino anormal, dolor pélvico*

SUMMARY

In gynecology, the selection and proper use of the different available imaging methods (ultrasound, computed tomography and magnetic resonance) is paramount for a proper diagnostic process. For most benign conditions affecting the female genital tract, transvaginal ultrasound constitutes an exam with has excellent sensitive, is readily accessible and cost-effective, therefore being the initial method of choice. However, its effectiveness depends on the operator training and expertise in interpretation. The use of computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) ought to be restricted for specific conditions, especially to characterize lesions not completely evaluated by ultrasound. The main benefit of CT is in the differential diagnosis of gynecological emergencies, in assessing extra pelvic extension of adnexal masses and in the preoperative assessment of urinary tract abnormalities. Regarding MRI it is most useful in the study of complex adnexal lesions, extra pelvic and deep pelvic endometriosis, adenomyosis, uterine malformations, local staging of endometrial, cervical and vaginal neoplasms, and multiple or extra pelvic leiomyomas.

KEY WORDS: *Ultrasound, computed tomography, magnetic resonance imaging, adnexal mass, abnormal uterine bleeding, pelvic pain*

INTRODUCCIÓN

Ante la sospecha de una patología ginecológica, para acotar el diagnóstico diferencial, el ginecólogo debe apoyarse en un método de diagnóstico por imágenes. Los motivos de consulta más frecuentes en ginecología son: dolor pelviano, alteraciones del ritmo menstrual o flujo genital anormal. Estos son, por lo general, manifestación de un compromiso del sistema reproductor femenino. En el correcto planteamiento de un diagnóstico diferencial se debe considerar, en primer lugar, la edad y la actividad sexual de la paciente. Esta información, sumada a la prevalencia de las distintas etiologías, permite esgrimir una adecuada sospecha diagnóstica. Así, por ejemplo, la probabilidad de que una mujer premenárgica o postmenopáusica que consulta por dolor pélvico y atraso menstrual tenga un embarazo ectópico es cercana a cero, dado la baja prevalencia que tal condición tiene en dichos grupos etarios, probabilidad que debiese excluirse del diagnóstico diferencial si no ha habido actividad sexual.

Elementos adicionales que nos orientan y permiten afinar nuestra sospecha diagnóstica se obtienen de una buena anamnesis y un adecuado examen físico general y ginecológico, para así apoyar con mayor o menor grado de certeza un posible diagnóstico (1,2).

Tomando en conjunto la prevalencia de la patología junto con los factores de riesgo de la paciente, sumado a los signos, síntomas y hallazgos positivos al examen clínico, es posible definir la probabilidad clínica de que dicha patología este presente, siendo esta la probabilidad pre-test. Si esta probabilidad es lo suficientemente baja, se puede descartar con alta confianza una etiología específica. Una vez descartada esa hipótesis diagnóstica, es necesario plantear nuevas etiologías que expliquen el cuadro clínico antes de iniciar cualquier tratamiento. Por otro lado, si la probabilidad pre-test es alta y permite sustentar la causa del cuadro clínico, se puede dar paso a un tratamiento adecuado.

En las ocasiones donde la probabilidad pre-test es intermedia, sobretodo ante la posibilidad de etiologías diversas con manejo variable, será necesario considerar el uso de exámenes complementarios que permitan acotar dicha probabilidad y definir una terapia específica (3). En este contexto, los exámenes de imágenes apoyan al proceso diagnóstico ginecológico y optimizan el valor de la probabilidad de dicha patología, esto es la probabilidad post-test. Idealmente, con una adecuada selección de estudios imagenológicos, etiologías específicas podrán confirmarse o descartarse con certeza.

Al seleccionar una técnica imagenológica, el especialista debe considerar no sólo las ventajas diagnósticas que el método ofrece sino también su

disponibilidad, los riesgos de la técnica, sus costos asociados y su rendimiento (sensibilidad y especificidad) de acuerdo a las hipótesis diagnósticas que se manejen.

La técnica más utilizada en ginecología es la ecografía transvaginal (EcoTV). Esta es una técnica segura, de fácil acceso, bajo costo, y que, en los equipos más nuevos, tiene excelente resolución espacial y temporal. Su uso ha facilitado el diagnóstico diferencial de la patología anexial y endometrial, en muchas ocasiones sin requerir de otras imágenes, llegando a índices de certeza diagnóstica mayores al 90% en algunas condiciones (4-6). No obstante, existe gran dispersión en la capacidad diagnóstica de la EcoTV al evaluar determinadas patologías. En dicho escenario, surge la necesidad de complementar la EcoTV con otro método de imagen. De estos, la tomografía computada (TC) y la resonancia magnética (RM) tienen un rol en el diagnóstico y pueden complementar o constituir una mejor alternativa a la EcoTV (7).

En este trabajo se revisan las indicaciones de los estudios de imágenes en el proceso diagnóstico en ginecología general. Incluido está un análisis del rol que tienen tres de las técnicas de imágenes actualmente disponibles: 1) EcoTV, con o sin Doppler-color; 2) TC y 3) RM. El análisis se centra en la utilidad clínica que cada una de estas técnicas tiene en el enfrentamiento de tres problemas frecuentes en ginecología: 1) la urgencia ginecológica asociada a algia pelviana aguda, 2) la patología uterina benigna y 3) el tumor anexial.

Proceso diagnóstico en ginecología general

Una vez que se ha restringido la hipótesis diagnóstica, basado en la evaluación clínica y se ha concluido que la probabilidad pre-test para dicho diagnóstico es intermedia, entonces se justifica el recurrir al uso de métodos de imágenes de apoyo para clarificar posibles etiologías (8). Al momento de seleccionar un método de imagen, es importante que el ginecólogo conozca y considere para su decisión cuatro puntos:

- 1) *Certeza diagnóstica*: Esto es, el conjunto de índices de capacidad diagnóstica que un examen tiene para una patología particular (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, cociente de probabilidades positivo [likelihood ratio, LR+] y negativo [LR-]) (3).
- 2) *Disponibilidad del método*: Se refiere a la existencia física del equipo y disponibilidad horaria para realizar el examen.
- 3) *Costo*: Considera el valor unitario de la prestación.
- 4) *Resultado*: Implica el lapso de tiempo para la disponibilidad de un informe especializado.

No existiendo restricciones de los tres últimos aspectos, lo que debiese comandar la elección es la capacidad diagnóstica del método.

Métodos diagnósticos en ginecología general

Existen diversas técnicas de diagnóstico que se utilizan en ginecología. En ésta revisión analizaremos las más relevantes y cuyos resultados están validados por la práctica clínica y la evidencia disponible (Tabla I).

Para la mayoría de los casos asociados a los tres problemas clínicos antes planteados, la primera elección del ginecólogo ha sido históricamente la EcoTV. Ello basado en la mayor disponibilidad y distribución de este recurso, tanto en centros de baja como alta complejidad, el no requerir mayor preparación previa, una baja tasa de riesgos, menor costo comparativo y la familiaridad que el ginecólogo tiene con la ejecución e interpretación de las imágenes que esta metodología entrega.

Por lo general, en gineco-obstetricia se considera que las técnicas de imagen más sofisticadas, como TC y RM, están reservadas a los casos más complejos en que queden dudas tras la ecografía convencional, ya que son métodos de extraordinaria capacidad de resolución por contraste con buena resolución espacial (Figura 1). Sin embargo, sus índices diagnósticos son similares al US en muchas de las patologías benignas de dolor pelviano agudo (9). Por tanto, no siempre su uso conllevará a mejorar la información otorgada por la US (10). Esta situación convierte a estas técnicas en alternativas superiores sólo en casos muy particulares (11).

Por otro lado, al momento de solicitar estas imágenes complementarias, se deben considerar sus desventajas prácticas. En algunos lugares, tanto la TC, pero especialmente la RM, tienen poca disponibilidad, mayor costo y resultados diferidos. Además, pueden requerir de alguna preparación previa y tienen riesgos asociados al método (ej. alergia a medio de contraste, nefropatía por contraste, radiación ionizante en mujeres en edad fértil).

Tabla I
TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES DE USO HABITUAL EN GINECOLOGÍA

		NO IONIZANTE	
	Ventajas		Desventajas
US	Fácil acceso Rápida Bajo costo Inocua Prontitud del informe		Operador dependiente Campo visual restringido Menor resolución de contraste y espacial Mayores artefactos (aire, tejido adiposo, etc)
RM	Excelente resolución de contraste Mayor campo visual Campo visual amplio Adquisiciones volumétricas en varios planos Reproducible Inocua*		Disponibilidad limitada Mayor tiempo de adquisición Alto costo Contraindicaciones (marcapasos, claustrofobia, prótesis) Menor resolución temporal Reacción adversa al gadolinio en pacientes con insuficiencia renal: fibrosis nefrogénica sistémica (NFS). Gadolinio contraindicado en embarazo
		IONIZANTE	
	Ventajas		Desventajas
TC	Excelente resolución espacial Buena resolución de contraste Reproducible Rápida Permite reconstrucción multiplanar		Radiación ionizante Reacciones adversas al medio de contraste yodado Costo intermedio Disponibilidad intermedia Uso muy limitado en embarazo

US: ultrasonido. RM: resonancia magnética. TC: tomografía computada. * La RM se considera inocua, ya que bien indicada no presenta mayores riesgos, sin embargo, el uso de gadolinio en pacientes con insuficiencia renal crónica, se asocia a efectos adversos (NFS).

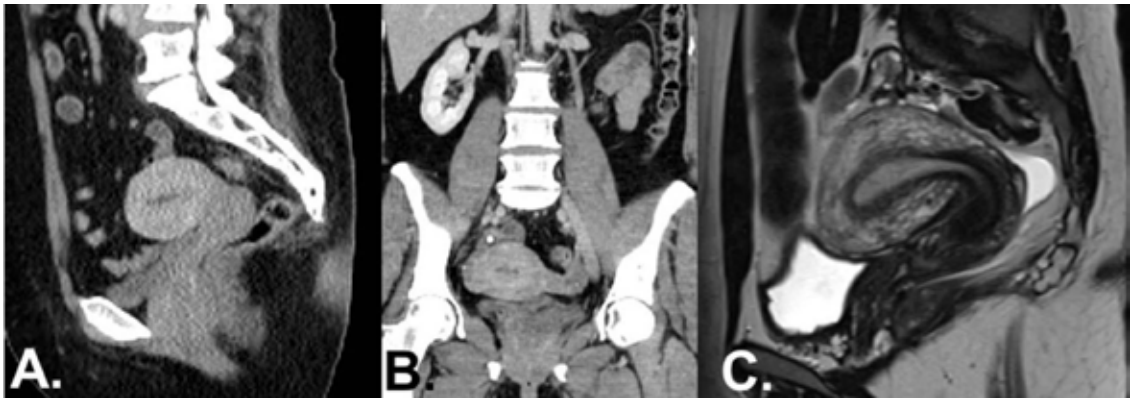


Figura 1. Imágenes complementarias en el estudio de pelvis femenina. Se presentan dos ejemplos de pelvis femenina adquiridos en cortes sagitales y coronales de tomografía computada (A, B) y corte sagital de resonancia magnética (C).

Rol de las imágenes en la patología ginecológica

En la práctica ginecológica habitual las patologías más frecuentes pueden agruparse en 3 grandes áreas. Éstas son: I. Urgencias ginecológicas. II. Patología uterina benigna. III. Patología anexial benigna.

A continuación se comentará la aplicación y utilidad de las diversas técnicas de imagen en cada grupo de patologías, poniendo énfasis en el análisis comparativo entre ellas.

I. Urgencias ginecológicas. Se refiere al grupo de patologías de origen ginecológico o relacionadas con las etapas tempranas del embarazo (ej. embarazo ectópico), cuya presentación es aguda y cuyo síntoma predominante es el dolor pélvico (10-13). Las cinco patologías más frecuentes son: embarazo ectópico (40%), proceso inflamatorio pelviano, rotura folicular sintomática, cuerpo lúteo hemorrágico y torsión anexial (11).

I.a. Embarazo ectópico. El embarazo ectópico (EE) es la primera causa de emergencia en ginecología. En nuestro país se registran aproximadamente 3.700 casos de embarazo ectópico al año, cifra que equivale al 1,4% de los nacidos vivos en dicho período (14). Su importancia, desde el punto de vista de la salud pública, radica en que el EE todavía constituye una de las causas relevantes de muerte materna durante el primer trimestre del embarazo tanto en Chile como en el resto del mundo (15). Frente a la sospecha clínica de EE, la ecoTV constituye la primera herramienta diagnóstica (16). El valor crítico de subunidad B de gonadotropina coriónica (B-hCG) para visualizar el saco gestacional por ecoTV debe ser mayor a 1000 mUI/mL. Considerando la historia clínica, el uso de marcador gestacional y los hallazgos a la ultrasonografía, es posible definir las siguientes variedades clínico-ultrasonográficas (17-19) (Figura 2):

- 1) Hallazgo ecográfico de una cavidad endometrial vacía (ausencia de saco gestacional intrauterino), en presencia de valores de subunidad B-hCG >1.000 mU/mL y anexos normales. Esta forma de presentación representando el 20 a 25% de los EE.
- 2) En el mismo escenario anterior pero en presencia de un tumor anexial complejo, es la forma de presentación más común (signo de blob) y representando el 40 a 57% de los casos de EE.
- 3) Otra forma de presentación en ausencia de gestación intrauterina es la detección al US de un anillo tubario o 'signo de bagel' (hallazgo característico de EE), con niveles de B-hCG > 1.000 mU/mL, esta representa el 20 a 25% de los casos de EE.
- 4) La detección de un saco gestacional con saco vitelino o polo embrionario en la región anexial corresponde a un 10 a 13% de los casos de EE.
- 5) El hallazgo de un saco gestacional con embrión vivo en una de las regiones anexiales, representa alrededor del 5 a 7% de los casos de EE.

Aunque existen otras formas de presentación posibles, todas ellas son inespecíficas y no orientan el diagnóstico a EE (16). Los hallazgos tomográficos de un EE son inespecíficos. Sin embargo, en ocasiones la TC puede ser el primer examen solicitado en servicios de urgencia para pacientes que debutan con un abdomen agudo e hipotensión. La combinación de lesión quística hemorrágica anexial, rodeada de abundante vascularización mesogonadal y con hemoperitoneo asociado tiene un alto valor predictivo positivo para EE (Figura 3). Para un EE de localización extra ovárica, hasta el 1,4% de los casos, el uso de TC es fundamental, para establecer su correcta ubicación y su potencial compromiso vascular. La RM, por su parte, contribuye para evaluar el grado de adherencia placentaria a los órganos, lo que facilita la planificación quirúrgica (21,22). Los índices de capacidad diagnóstica para el US en relación a EE se presentan en la Tabla II.

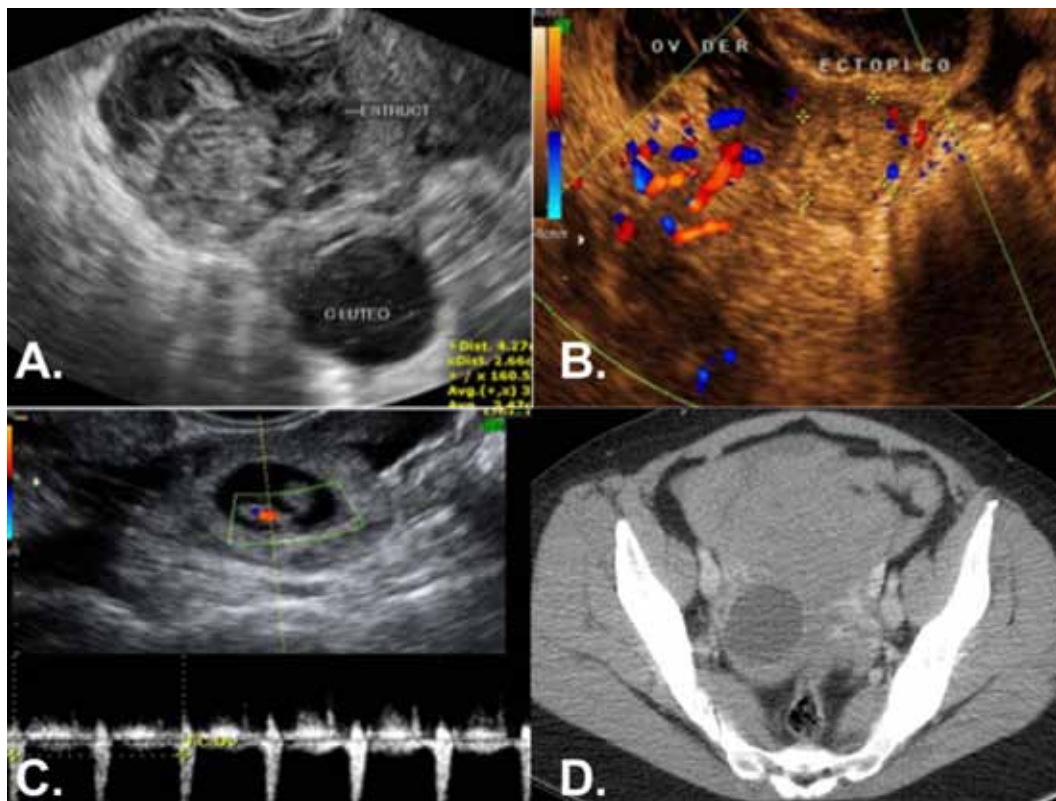


Figura 2. Imágenes en embarazo ectópico. Visualización de 3 formas clínicas de embarazo ectópico al ultrasonido: A) tumor anexial complejo; B) Anillo tubario; C) saco gestacional extrauterino localizado en región anexial, con embrión que presenta latidos cardíofetales (+) al análisis de flujometría Doppler. D) embarazo ectópico roto en CT, observando un saco gestacional anexial derecho, asociado a un hemoperitoneo.

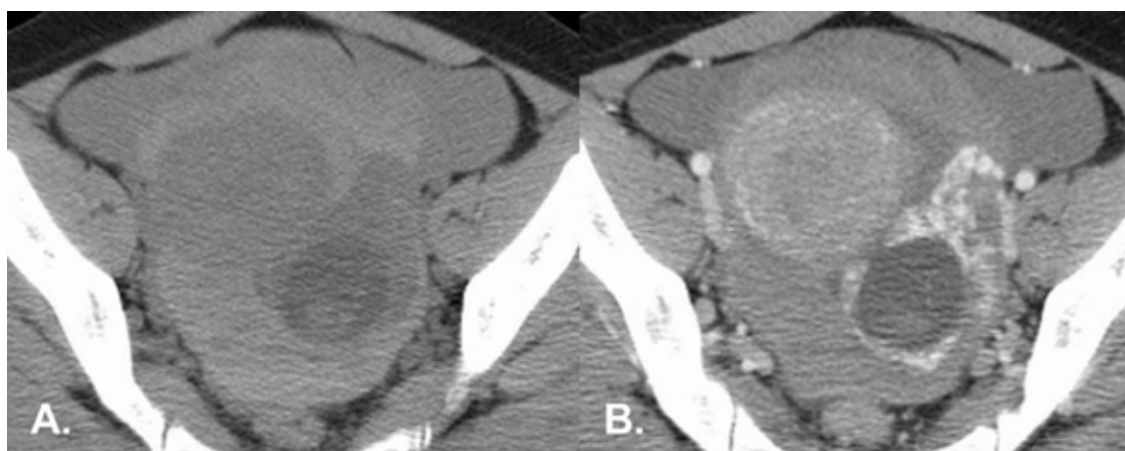


Figura 3. Embarazo ectópico anexial. En la TC sin contraste (A) se observa hemoperitoneo y una lesión anexial izquierda quística consistente con saco gestacional. Con el uso de medio de contraste endovenoso (B) se evidencia abundante vascularización mesogonadal izquierda. Estos hallazgos tienen un alto VPP para embarazo ectópico.

Tabla II
CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LA ECOGRAFÍA TRANSVAGINAL Y LA MEDICIÓN DE B-hCG*
CUANTITATIVA PARA EMBARAZO ECTÓPICO

Combinación diagnóstica	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Útero vacío con B-hCG (+)	74	80
Tumor anexial con B-hCG (+)	80	85
Anillo tubario con B-hCG (+)	85	90
Embrión ectópico con LCF (+)	100	100

*B-hCG: Subunidad beta de gonadotropina coriónica humana (Tabla tomada y modificada de ref. 16).

I.b. Proceso inflamatorio pelviano. El proceso inflamatorio pelviano (PIP) es la segunda causa más frecuente de urgencia ginecológica. Corresponde a un conjunto de cuadros infecciosos que afectan al tracto genital femenino, comprometiendo útero y anexos uterinos. Su gravedad clínica se relaciona al grado de compromiso de cada uno de ellos, el agente causal, la condición clínica basal de la paciente y el tiempo de evolución transcurrido al momento de su diagnóstico. Así puede haber cuadros de endometritis, endometritis-salpingitis, salpingitis aguda o crónica, piosalpinx, absceso tubo-ovárico (ATO), pelvipertonitis y peritonitis generalizada. Exceptuando el ATO y el piosalpinx, para la mayoría de las entidades agrupadas en esta condición, la ecografía tiene escasa eficacia diagnóstica (20,23,24).

El ATO corresponde a una lesión masiforme anexial heterogénea, mal delimitada, que incluye ovario y trompa y que contiene una o más colecciones purulentas (25). Frente a la sospecha de ATO, los hallazgos ecográficos que apoyan dicho diagnóstico son la presencia de áreas quísticas heterogéneas y de ecogenicidad intermedia (compatible con material purulento) en la masa, la presencia de señal vascular periférica al estudio Doppler-color y, en especial, la inducción de dolor intenso al momento de contactar o desplazar el transductor en la región axial afectada (Figura 4A). A diferencia del ATO, el piosalpinx corresponde al compromiso infeccioso aislado de la trompa uterina, identificando una colección purulenta al interior del lumen tubario. Ecográficamente se observará una lesión tubular bien delimitada, con tabiques incompletos y contenido de ecogenicidad intermedia y heterogéneo, compatible con pus (Figura 4B).

Tal como lo señalamos previamente, para las otras formas de PIP (endometritis, salpingitis, pelvipertonitis, peritonitis) no poseen una representación categórica en imágenes. Es por ello que frente a la sospecha de alguna de estas formas de PIP, otros métodos diagnósticos adquieren mayor relevancia, tal es el caso del uso de la laparoscopia asociada a la toma de cultivos (20).

La TC muestra colecciones hipodensas, serpinginosas y de paredes engrosadas que realzan con contraste, como también identifica abscesos pelvianos de origen extra ginecológico (26) (Figura 4C, D). Presenta además la capacidad de definir signos de peritonitis localizada o difusa. Si bien el estudio con TC o RM puede contribuir a la caracterización de una lesión anexial compleja de probable origen infeccioso, estos análisis no agregan mayor eficacia diagnóstica al cuadro ginecológico comparado con la ultrasonografía en casos agudos (Figura 4E). Sí aportan valor agregado en casos de evolución subaguda (incluyendo tuberculosis), PIP producido por gérmenes atípicos de crecimiento infiltrativo (actinomicas) y en el diagnóstico diferencial de otros cuadros extra-ginecológicos, de naturaleza infecciosa o no, que pudiesen presentarse como un PIP (ej. plastrón apendicular, diverticulitis, peritonitis de origen no ginecológico) (11,20,23,24).

I.c. Cuerpo lúteo hemorrágico. La presentación clínica de un quiste o cuerpo lúteo hemorrágico está dada por la aparición progresiva de dolor pelviano en la fase post-ovulatoria. Al examen físico puede haber dolor, empastamiento e incluso una lesión anexial palpable. En la EcoTV, el cuerpo lúteo hemorrágico clásicamente puede verse en su fase inicial como una lesión ovárica, unilateral, de predominio quístico, en cuyo interior se aprecia una fina malla reticular en "tela de araña" (Figura 5A). Posteriormente, al consolidarse el coágulo, es posible identificar al interior del quiste, una imagen ecogénica, en las porciones dependientes del quiste y de bordes cóncavos, la que se moviliza o flota en el interior al ser desplazada por el transductor (Figura 5B) (27). Al aplicar flujometría Doppler color se evidenciará sólo señal periférica en relación al quiste. Ante una lesión anexial, inicialmente de aspecto indeterminado, la evolutividad de la lesión al seguimiento ecográfico confirma la sospecha de cuerpo lúteo hemorrágico (7,28). La tomografía computada puede orientar a un cuerpo lúteo hemorrágico, que se caracteriza por ser un quiste de menos de 3 cm, de contenido denso, con paredes discretamente irregulares pero

no engrosadas, asociado a la presencia de leve cantidad de líquido libre en la excavación pelviana, que puede tener densidad de sangre (26). La TC suele utilizarse en casos de dolor abdominal bajo o pélvico agudo inespecífico, especialmente

cuando procesos de origen gastrointestinal son una consideración clínica posible (ej. apendicitis aguda), siendo la patología anexial un hallazgo del examen más que la sospecha clínica principal.

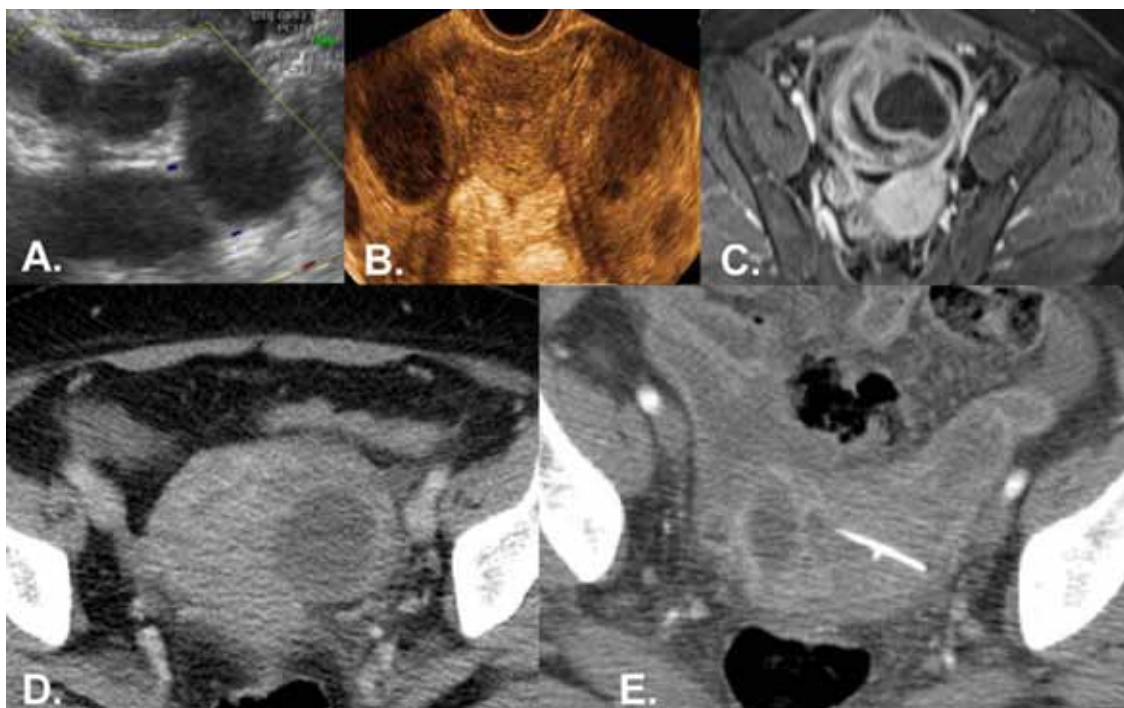


Figura 4. Proceso inflamatorio pelviano (PIP). Imágenes ultrasonográficas de piosalpinx (A) y absceso tubo-ovárico (ATO), (B) en pacientes con cuadro clínico compatible con PIP. (C) Imagen de ATO en resonancia magnética. (D y E) Imagen de ATO y ATO roto en tomografía computada, nótese la presencia de un dispositivo intrauterino en la cavidad endometrial (E).

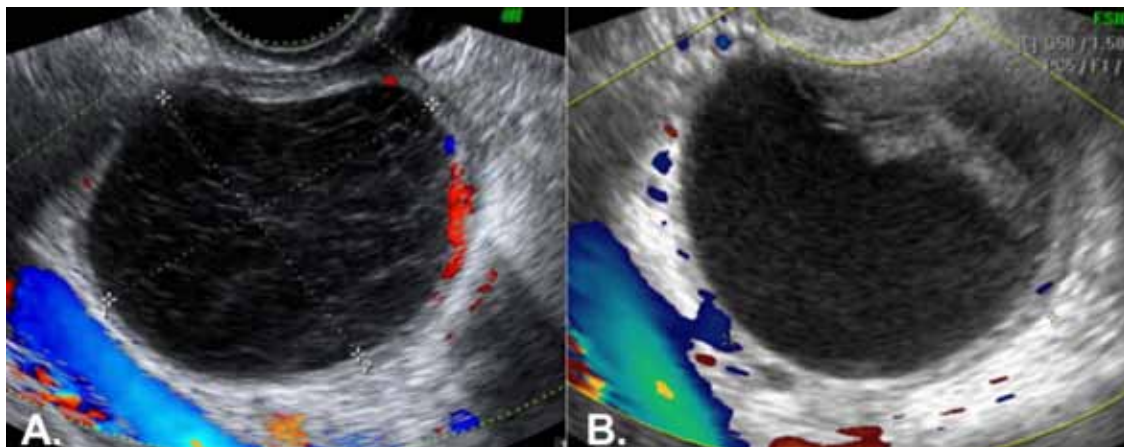


Figura 5. Quiste lúteo hemorrágico. Estudio ecográfico transvaginal con flujometría Doppler-color en pacientes con cuadros clínicos compatibles con quiste lúteo hemorrágico inicial (A) y tardío (B).

l.d. Folículo roto sintomático. Al igual que con el cuerpo lúteo hemorrágico, el cuadro clínico se caracteriza por la aparición de dolor pélvico en otro momento del ciclo menstrual, a diferencia del cuerpo lúteo, este se presenta en el período peri-ovulatorio. Al examen se puede evidenciar dolor a la palpación de la región anexial, asociado o no a empastamiento y/o tumor anexial, y, al igual que el anterior, se debe plantear una vez descartado el embarazo. A diferencia del cuerpo lúteo hemorrágico, las imágenes ecográficas son menos específicas, por lo que ellas básicamente apoyarán la sospecha predominantemente clínica de esta entidad. En la EcoTV con estudio de Doppler color, es posible observar evidencias que apoyan la ocurrencia reciente de ovulación. Esto es, la presencia de una imagen estrellada en un polo ovárico, con reborde de color al Doppler (Figura 6A), asociada a la presencia de líquido peritoneal (de cuantía variable) en el fondo de saco de Douglas. Dicho líquido puede corresponder a líquido folicular o sangre vertida en la cavidad peritoneal. De tratarse de un hemoperitoneo, el líquido detectado contendrá áreas ecogénicas y heterogéneas, sugerentes de la presencia de coágulos en su interior (Figura 6B) (7,11,28).

l.e. Torsión anexial. La torsión anexial ocurre cuando el ovario gira sobre su pedículo vascular, comprometiendo el flujo sanguíneo a dicho ovario. Por lo general, se asocia a una masa anexial (50 a 75% de los casos), la que actuaría como polo de torsión, siendo el teratoma la etiología más frecuente. A diferencia de los dos cuadros anteriores, la torsión anexial puede presentarse en cualquier momento del ciclo menstrual, a cualquier edad, e incluso durante el embarazo. El dolor pélvico que le caracteriza es de inicio súbito e intenso y frecuentemente se asocia a náuseas y vómitos. Esta entidad representa sólo el 3% de las urgencias ginecológicas. Sin embargo, su mayor incidencia es en mujeres jóvenes (85% de los casos) y en edad fértil, por lo que un diagnóstico precoz permite una resolución quirúrgica conservadora (detorsión) con salvataje del anexo afectado (29). Desafortunadamente sólo entre el 30 y 56% de los casos existe la sospecha diagnóstica pre-operatoria (30). Del punto de vista imagenológico, los hallazgos ecográficos dependerán del tiempo de evolución que tenga la torsión. Lo más frecuente es encontrar un ovario aumentado de tamaño producto del edema o congestión (80% de los casos, Figura 7A). Cuando existe señal tanto arterial como venosa, en el estudio con Doppler color, se espera encontrar ovarios viables en más del 90% de los casos. A su vez, la ausencia de señal Doppler venosa y arterial se asocia a daño isquémico con necrosis ovárica hasta en un 85% de los casos (30). Ante la sospecha clínica de torsión anexial, uno de los signos ecográficos que apoya dicho diagnóstico es

la presencia de un “remolino” vascular en relación al pedículo (“whirlpool sign”) (Figura 7B), cuya imagen obedece al enrollamiento del pedículo vascular sobre su eje) (31). Aunque los valores predictivos para este signo ecográfico parecen ser buenos, su detección es claramente operador dependiente y su presencia depende del tiempo de evolución y de la cantidad de vueltas sobre su eje que la torsión tenga. Adicionalmente, algunos autores han propuesto graduar este hallazgo, dependiendo de si existe flujo arterial y/o venoso al interior del área “enrollada” (32). A fin de lograr un diagnóstico precoz, que permita un manejo activo y conservador, algunos autores han establecido que el signo más precoz y de mayor utilidad diagnóstica es la ausencia de flujo venoso normal en el pedículo vascular ovárico. En manos entrenadas, este signo tiene valores de sensibilidad y especificidad que bordean el 100% y 97%, respectivamente (33). En TC y RM se pueden detectar hallazgos inespecíficos para torsión anexial, como el aumento de tamaño del ovario (habitualmente por la masa asociada), la desviación del útero hacia el lado afectado y la ascitis (34). La certeza diagnóstica de la tomografía computada es algo inferior a la del US para torsión anexial (26). En casos donde exista gran distorsión de la anatomía pélvica por una masa anexial predisponente, especialmente cuando ocurre desplazamiento cefálico que aleje los anexos del campo visual de la EcoTV, la TC es útil para detectar congestión del mesoovario torcido y el remolino vascular permitiendo un diagnóstico específico de torsión (Figura 8A) (34). La RM se ha utilizado en este mismo escenario clínico en pacientes embarazadas con sospecha de torsión anexial cuando los ovarios han sido desplazados de su posición original por el útero grávido (35). La RM es además particularmente útil para caracterizar variantes “infantiles” de torsión que puedan ocurrir en este contexto, sin masa predisponente, identificando el edema y/o hemorragia del estroma ovárico asociado al desplazamiento periférico de los folículos (Figura 8B). Tanto la TC como la RM pueden contribuir con la caracterización de la lesión anexial responsable de la torsión (34).

l.f. Contribución de la TC y RM al diagnóstico diferencial de las urgencias ginecológicas. En la actualidad, para la mayoría de las urgencias ginecológicas la EcoTV debiese bastar para establecer un diagnóstico correcto de la entidad causal. Sin embargo, el dolor referido por la paciente puede ser inespecífico y el clínico sospechar otras causas de dolor abdominal y solicitar una TC de abdomen y pelvis para esclarecer el diagnóstico. La utilidad de la TC en urgencias ginecológicas es el diagnóstico diferencial de condiciones extra ginecológicas de presentación similar con alguna de las condiciones antes mencionadas. Tal es el caso de la apendicitis aguda que se puede

confundir con un PIP o la litiasis urinaria que puede remedar el dolor pélvico agudo generado por una torsión anexial (34). Frente a cuadro clínico sugerente, la TC y el PielotAC permiten confirmar o descartar la presencia de compromiso inflamatorio apendicular o de un cálculo en la vía urinaria, respectivamente (10-13,36,37). La RM, comparativamente con los exámenes anteriores, no aporta elementos diagnósticos adicionales en la toma de decisiones, es más costosa y toma más tiempo, por tanto, no se justifica su solicitud

cuando se enfrenta a una urgencia ginecológica en que existe duda diagnóstica. Dado que la RM no utiliza radiación ionizante, su uso en pacientes embarazadas con abdomen agudo ha ido tomando un rol cada vez más preponderante, especialmente para la detección de apendicitis aguda (38). Además permite una buena caracterización de patología anexial aguda cuando los ovarios se encuentren desplazados de su posición pélvica habitual por el útero grávido (35).

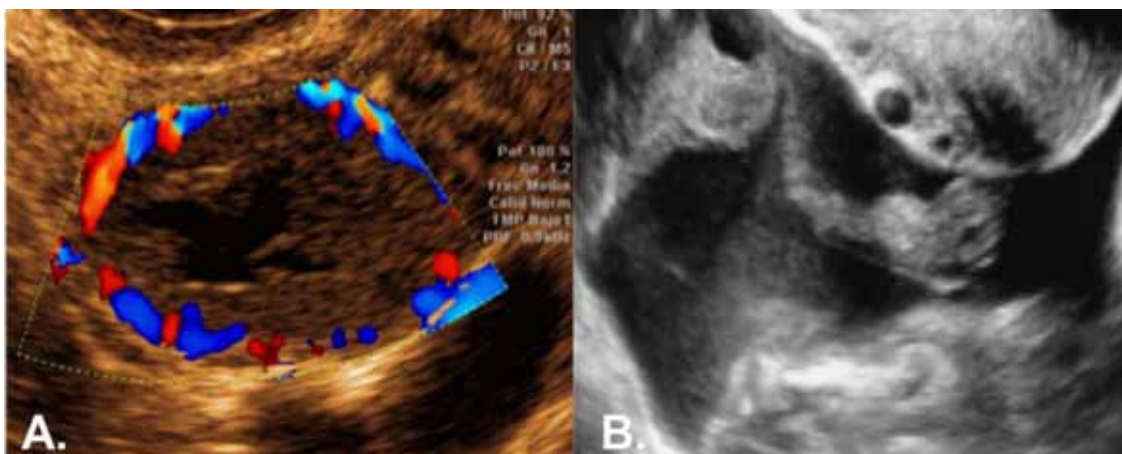


Figura 6. Quiste roto. (A) Ecografía transvaginal con flujometría Doppler mostrando imagen de quiste estrellado en polo ovárico con señal vascular periférica, sugerente de cuerpo lúteo. (B) Imagen de líquido libre en fondo de saco de Douglas, con áreas sólidas heterogéneas compatibles con coágulos organizados (hemoperitoneo).

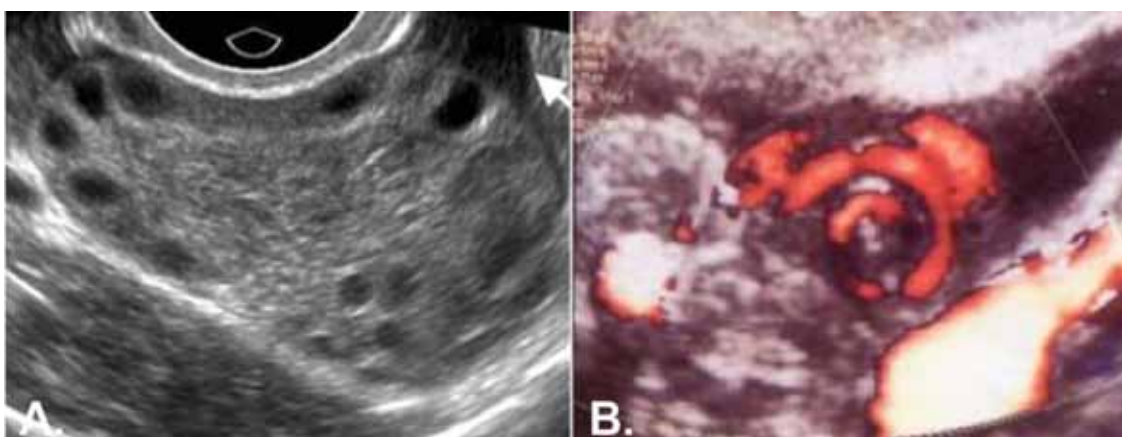


Figura 7. Torsión anexial. (A) Estudio ecográfico transvaginal que muestra ovario aumentado de volumen por edema secundario a un cuadro clínico sugerente de torsión anexial. (B) EcoTV con flujometría Doppler mostrando “signo del remolino” (whirlpool sign) en paciente con torsión anexial.

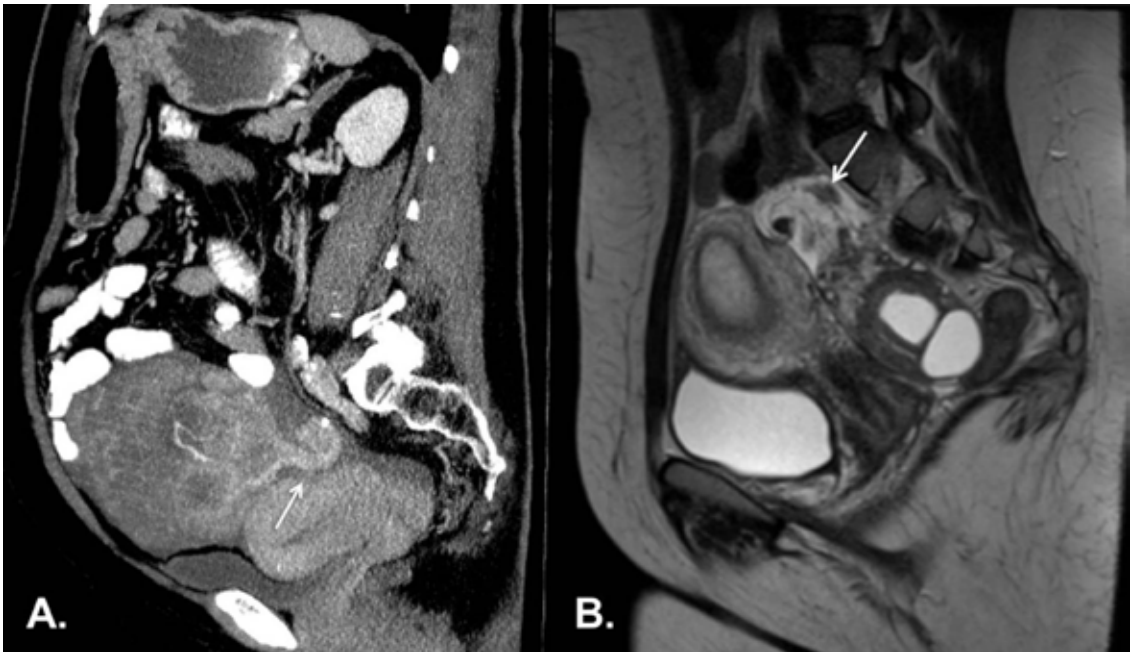


Figura 8. Torsión anexial en CT y RM. Corte sagital de una TC de abdomen y pelvis (A) donde se observa una torsión anexial secundaria a la presencia de una lesión sólida. Corte sagital de una RM de pelvis ponderada en T2 en una paciente embarazada con dolor abdominal (B), el examen demuestra al ovario derecho aumentado de volumen, con múltiples folículos periféricos y un quiste en su polo inferior. En ambas imágenes se observa con claridad el pedículo vascular torcido (flechas).

II. Patología uterina benigna

Las enfermedades del miometrio y endometrio pueden ser diagnosticados con un alto grado de certeza tanto por la EcoTV, como con el uso de TC o RM.

II.a. Mioma uterino. La visualización ecográfica de los miomas uterinos (Figura 9A, B), en todas sus variedades, permite su caracterización en cuanto a su tamaño, número, ubicación general, relación con el endometrio, vascularización, etc. (39). Los índices diagnósticos de la ecografía en miomatosis uterina muestran: sensibilidad 87%, especificidad 89%, LR(+) de 8 y LR(-) de 0,15 (12) (7). La RM mejora la capacidad de localización exacta de los miomas y su relación con la cavidad endometrial (Figura 9C), como también permite conocer su comportamiento en relación al flujo vascular

arterial. Estos elementos de caracterización son indispensables en la planificación del manejo quirúrgico y/o endovascular de algunas condiciones particulares. Entre estas situaciones destaca la presencia de miomas grandes extra pelvianos, miomas múltiples con deseo de paridad y control post-operatorio en cirugía conservadora (40-43). Uno de los usos más frecuentes de la RM es la diferenciación de miomas subserosos pediculados de masas anexiales sólidas, especialmente cuando existe distorsión de la anatomía pélvica y uno o ambos ovarios no hayan podido ser detectados en el estudio de EcoTV. En pacientes con miomas complicados por degeneración hemorrágica, tanto la TC como la RM logran una caracterización adecuada de esta patología, siendo la RM el examen de elección para confirmar este diagnóstico en pacientes embarazadas (Figura 10) (35).

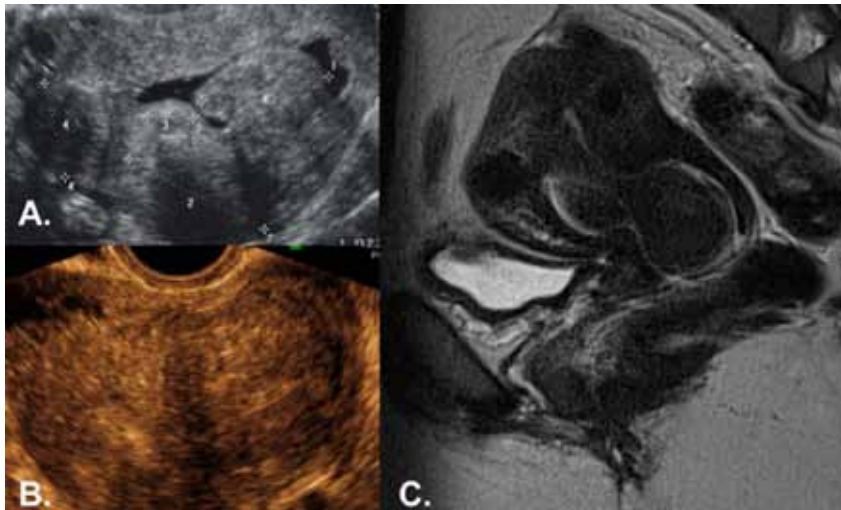


Figura 9. Miomatosis uterina. Ecografía transvaginal de miomatosis uterina múltiple (A) y mioma transmural solitario de gran tamaño (B). (C) Corte sagital de RM de pelvis femenina en paciente con diagnóstico de miomatosis uterina múltiple, incluyendo mioma pediculado en proceso de expulsión a través de canal cervical.

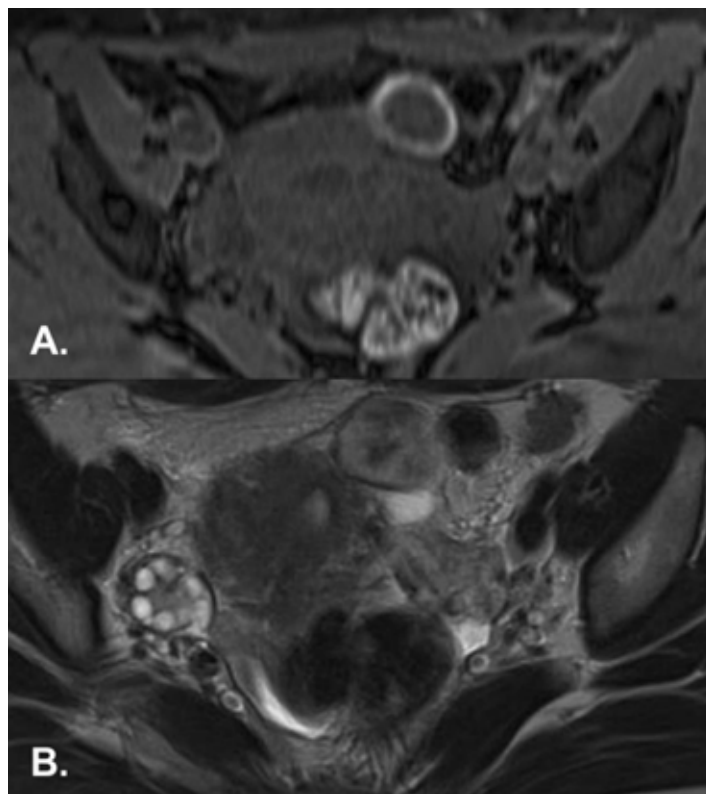


Figura 10. Mioma con degeneración hemorrágica por RM. Corte axial de una RM de pelvis ponderada en T1 (A) donde se observa un mioma subseroso en la pared anterior del útero que presenta un halo hiperintenso. Este mioma demuestra señal intermedia en secuencias ponderadas en T2 (B), compatible con un mioma subseroso con degeneración hemorrágica.

II.b. Adenomiosis. Patología de alta prevalencia (27-50%) y difícil diagnóstico. Habitualmente se subdiagnostica, estimándose que más del 60% de los casos son hallazgos de la anatomía patológica. La ecografía es una técnica de resultado discreto, con diversos elementos de sospecha que tienen una baja capacidad diagnóstica. Los criterios de sospecha ecográfica actuales son: aumento globuloso difuso del útero en ausencia de miomatosis, estrías perpendiculares subendometriales, quistes subendometriales (Figura 11A), miometrio heterogéneo (44).

La RM mejora ostensiblemente el rendimiento diagnóstico en adenomiosis en comparación con la ecografía. Los elementos que sugieren esta

patología en la RM son: engrosamiento >10 mm de la zona de unión endometrio-miometrial, focos hemorrágicos subendometriales y estrías radiales subendometriales hiperintensas en T2 (Figura 11B, C) (45).

Los índices diagnósticos de la RM en adenomiosis muestran: sensibilidad 78-88% y especificidad 67-93%. Además de detectar variantes habituales de adenomiosis, la RM es muy útil en la caracterización de adenomiomas intramiometriales y diferenciarlos de leiomiomas: son habitualmente alargados, de bordes mal definidos, continuos con la zona de unión endometrio-miometrial, con islote de endometrio central hemorrágico (Figura 12) (46).

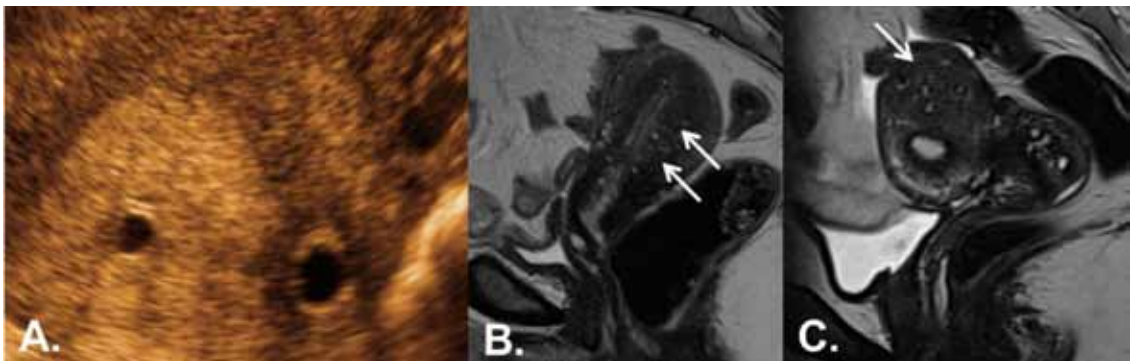


Figura 11. Adenomiosis uterina. (A) Ecografía transvaginal que muestra quistes subendometriales en paciente con adenomiosis. (B) Imagen de adenomiosis uterina difusa en la resonancia magnética, las flechas indican zona de engrosamiento subendometrial. (C) Adenomiosis focal en resonancia magnética, donde se observa un área focal de ensanchamiento de la zona de unión en el fondo uterino con múltiples focos hiperintensos en T2 (flecha).

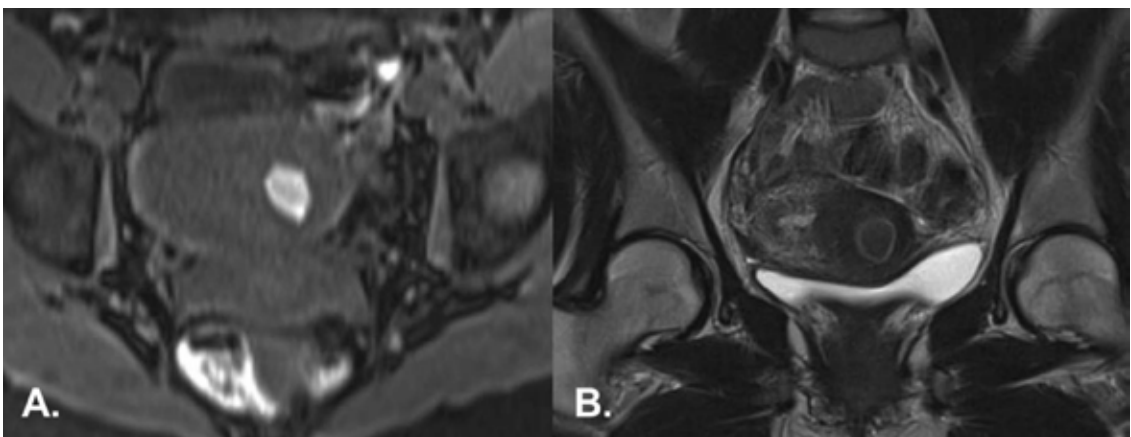


Figura 12. Adenomioma intramiometrial en RM. Corte axial ponderado en T1 de una RM de pelvis (A) observando foco redondeado hiperintenso en el espesor del miometrio consistente con área de hemorragia recurrente. Corte coronal de una RM de pelvis en la misma paciente, ponderado en T2 (B), confirma lesión redondeada hipointensa en miometrio con foco central de señal intermedia a baja ("shading") que corresponde al área hemorrágica en T1.

II.c. Patología endometrial. El endometrio puede ser caracterizado con mayor precisión utilizando EcoTV y RM. La TC no juega un rol importante en la caracterización endometrial aunque puede definir su espesor al ser medido en reconstrucciones sagitales de alta calidad. La EcoTV y RM pueden clasificar las variedades de endometrio según el momento del ciclo menstrual, así como también sus patologías más comunes (Figura 13). La EcoTV presenta ventajas evidentes por su proximidad al órgano y la buena resolución proximal de los transductores endoluminales (7,5 mHz) (47).

II.c.1. Engrosamiento endometrial. Se refiere a que el grosor de ambas capas endometriales esté sobre el límite estimado para condiciones como la edad, fase del ciclo menstrual, hormonoterapia, etc. (4,47-49). En la edad fértil y en ausencia de anticonceptivos orales, el endometrio puede llegar hasta 12 mm en la fase secretora, bajando hasta 2 a 3 mm en la menstrual. En la post-menopausia sin metrorragia el grosor debe ser menor que 7 mm, con o sin uso de TRH, ya sea ésta combinada o secuencial. Con metrorragia debe medir menos de 5 mm (50). Fuera de estos parámetros, se considerará un endometrio anormalmente engrosado. Esta situación amerita un mayor estudio etiológico, orientado a la búsqueda de lesiones endometriales focales, hiperplasia endometrial o neoplasias malignas (4,47-49).

II.c.2. Lesiones focales endometriales. Las lesiones focales endometriales más frecuentes son los pólipos y los miomas submucosos.

Aproximadamente un 20% de los pólipos no son visibles a la ultrasonografía convencional. Se presentan como un nódulo hiperecogénico, bien delimitado, que no afecta la unión endometrio-miometrial y que abomba la línea media entre las capas endometriales (Figura 14A) (51). Con el estudio Doppler color se puede ver un vaso central único que discurre por el pedículo del pólipo (52).

Los miomas submucosos se presentan a la ecografía como una lesión redondeada, hipocogénica y con un límite poco definido con el miometrio. Estos miomas comprometen en forma variable la línea endometrial, desplazándola hacia el interior de la cavidad (Figura 14B). El estudio Doppler color evidencia un patrón vascular en "canasta" con varios vasos predominantemente periféricos. Es conveniente describir en detalle el porcentaje del mioma que protruye a la cavidad, pues ayuda a programar el procedimiento quirúrgico a realizar (53,54).

En el estudio de los pólipos endometriales, la RM no presenta mayor ventaja diagnóstica respecto a la EcoTV. Ante la duda es preferible realizar un estudio ultrasonográfico transvaginal previa instilación de suero fisiológico a la cavidad uterina (histerosonografía) (55) o también una histerosalpingografía. La RM puede jugar un rol en la evaluación preoperatoria de engrosamientos endometriales que tengan diagnóstico confirmado de neoplasia, especialmente cuando se desea evaluar la posibilidad de infiltración tumoral de las capas miometriales más profundas (Figura 14C).

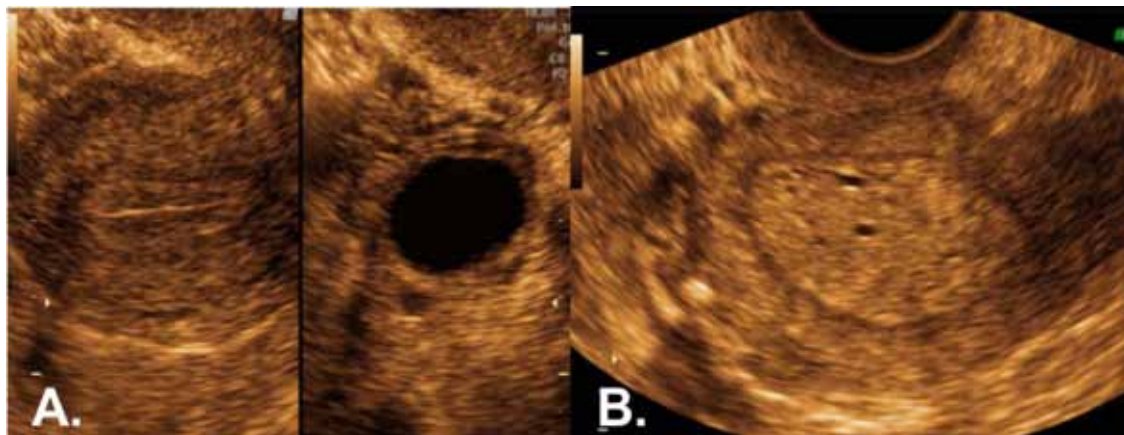


Figura 13. Endometrio. (A) Estudio ecográfico transvaginal de endometrio normal en fase proliferativa tardía (mitad izquierda muestra endometrio homogéneo tri-laminar pre-ovulatorio y mitad derecha muestra folículo pre-ovulatorio). (B) Imagen de endometrio heterogéneo engrosado que pudiera incluir una lesión focal.

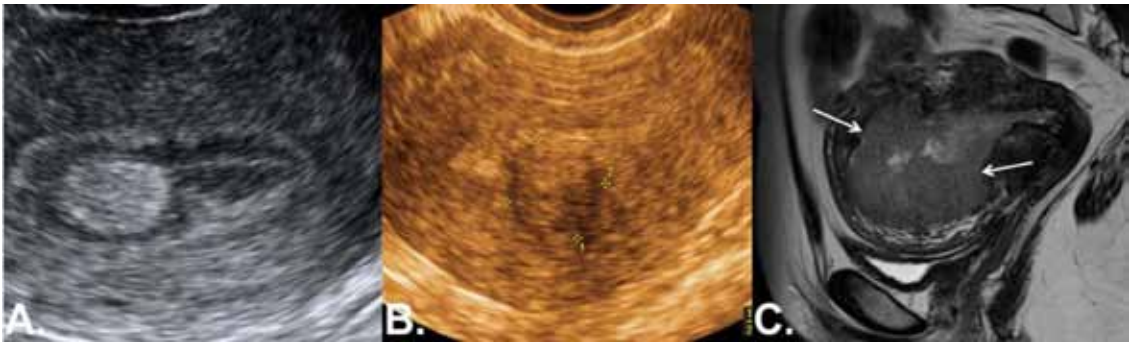


Figura 14. Lesiones focales endometriales. Ecografía transvaginal de endometrio engrosado con probable pólipo endometrial (A) y mioma submucoso (B). (C) Corte sagital de pelvis femenina en paciente con diagnóstico de cáncer de endometrio con invasión miometrial (flecha).

En el estudio de miomas, la RM puede establecer con seguridad la relación exacta de un mioma submucoso con el endometrio, la ubicación del pedículo, su espesor y el grado de vascularización asociado (Figura 15). Esto es relevante desde el punto de vista de la planificación de una cirugía conservadora, en una paciente con deseos de fertilidad (56).

II.d. Malformaciones uterinas. Generalmente una malformación uterina se sospecha en una ecografía convencional (Figura 16A), pero la caracterización definitiva debe ser realizada por RM (57,58). Esta técnica (Figura 16B) tiene una sensibilidad de

aproximadamente un 98% (7,59,60). Su fortaleza radica en la capacidad definir con precisión el contorno uterino fúndico y la relación de éste con la cavidad endometrial subyacente, ya sea formando un tabique (útero septado) o bien una hendidura (útero bicorporal). Además entrega información del cérvix y de posibles tabiques vaginales asociados. La EcoTV en 3 dimensiones (EcoTV-3D) presenta una eficacia diagnóstica superior al 93% (Figura 16C), sin embargo su accesibilidad también es limitada (61-63). El 'gold standard' es la histeroscopia y laparoscopia diagnóstica, con 100% de especificidad (63-65).

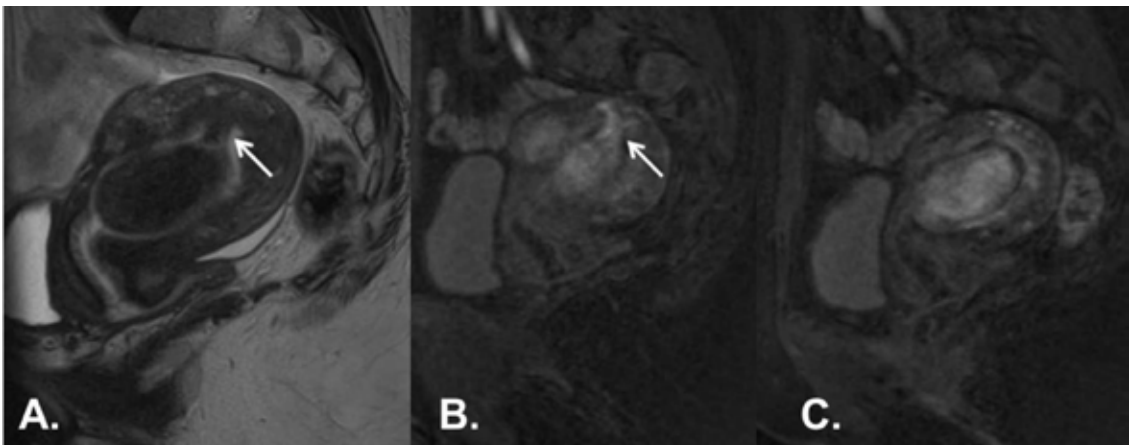


Figura 15. Caracterización de mioma submucoso en RM. Cortes sagitales de RM de pelvis donde se observa ensanchamiento de la cavidad endometrial secundario a la presencia de un mioma submucoso pediculado. El pedículo es claramente evidente en la secuencia ponderada en T2 dependiente del fondo (A, flecha). En las secuencias contrastadas se observa que el pedículo es vascular (B, flecha) y que el mioma realza de manera ávida con gadolinio (C).

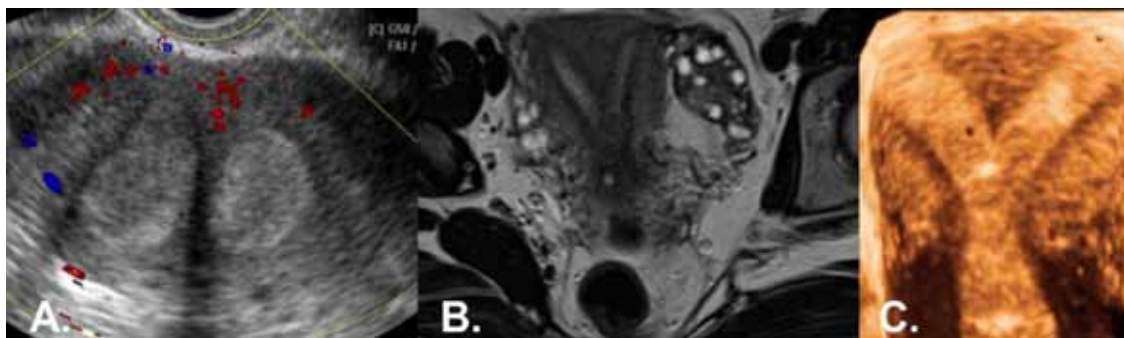


Figura 16. Malformaciones uterinas. Imagen de ecografía transvaginal de dos cavidades endometriales hacia el fondo uterino (A). Útero septado en RM (B) o EcoTV en 3 dimensiones (C) demuestran tabique muscular.

III. Patología anexial benigna

Hasta el 10% de las mujeres, presentarán en alguna etapa de su vida una lesión ovárica o paraovárica (66). Existe consenso en que el US es la técnica de elección en su diagnóstico, tanto en su pesquisa inicial como en su caracterización definitiva (67-68).

Las imágenes complementarias (TC y RM) mejoran el diagnóstico de las lesiones anexiales en algunos casos particulares. Especialmente en aquellos tumores de gran volumen, de carácter incierto a la ultrasonografía y en pacientes con sospecha de endometriosis profunda o de pared abdominal, el estudio con TC o RM es imprescindible para un manejo adecuado (69-74).

III.a. Quiste ováricos.

III.a.1. Quiste simple. Imagen hipocogénica, homogénea, de paredes finas, lisas y con refuerzo acústico posterior. Sin nódulos, tabiques ni contenido ecogénico en su interior (Figura 17A). Con estudio Doppler color se observa sólo vascularización periférica escasa. El estudio con imágenes adicionales como la RM (Figura 17B) o TC se hace necesario cuando el quiste excede los límites de ventana de la ecografía convencional (75,76) con el fin de descartar la presencia de un componente sólido que cambien el diagnóstico a un quiste complejo.

III.a.2. Quiste mucinoso. Imagen habitualmente

grande, sobre 10 cm de diámetro, con contenido líquido de ecogenicidad intermedia y homogénea (Figura 17C). Presenta múltiples tabiques finos, sin nódulos en su interior. Por su tamaño, muchas veces el quiste mucinoso excede la pelvis y debe ser mejor caracterizado con RM o TC (Figura 17D) (76,77).

III.a.3. Teratomas. Los teratomas ováricos son la neoplasia ovárica más frecuente. Estos tumores de crecimiento lento están compuestos con elementos celulares maduros de al menos dos de las tres líneas germinales. Por ende, la apariencia de los teratomas en las distintas técnicas imagenológicas depende de los tejidos que la componen y su porcentaje. En EcoTV los teratomas se observan como tumores complejos, sólido-quísticos, con nódulos ecogénicos redondeados y otras zonas con imágenes reticulares ('dermoid mesh') (Figura 18A). Ocasionalmente se aprecian focos calcificados con sombra acústica posterior y vascularización periférica al estudio Doppler color (78). En general el estudio con TC o RM confirma el diagnóstico de un teratoma (Figura 18B, C), dada la excelente resolución de contraste entre los distintos componentes del teratoma; líquido, sebáceo (densidad o señal de grasa) y calcio (79,80). La TC es de utilidad en la caracterización de teratomas complicados con rotura identificando signos específicos de peritonitis química que incluyen lóculos nodulares con densidad de grasa distribuidos a través de la cavidad peritoneal (Figura 19).

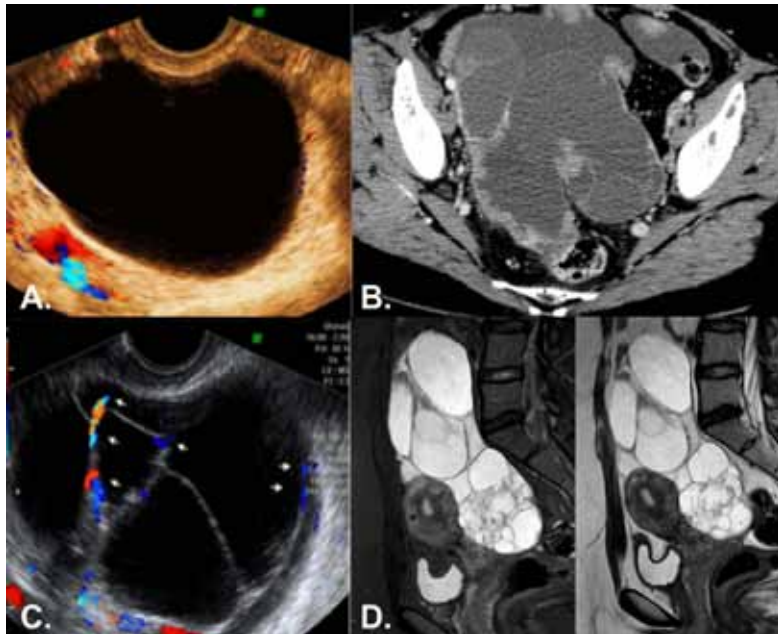


Figura 17. Lesiones quísticas ováricas. Comparación entre un quiste simple y una neoplasia ovárica serosa (A y B, ecografía transvaginal y tomografía computada, respectivamente) y un quiste y una neoplasia ovárica mucinosa (C y D, ecografía transvaginal y resonancia magnética STIR y T2, respectivamente).

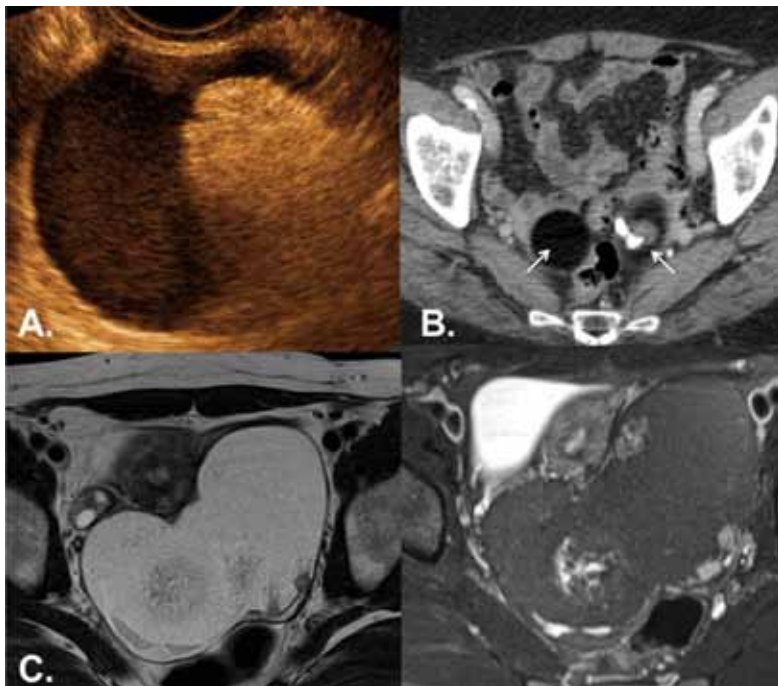


Figura 18. Teratomas anexiales. Comparación de un teratoma entre las distintas técnicas de imagen; ecografía transvaginal (A), resonancia magnética en secuencias ponderadas en T2 (B), sin y con saturación grasa, y tomografía computada (C), donde el hallazgo es bilateral (flechas).

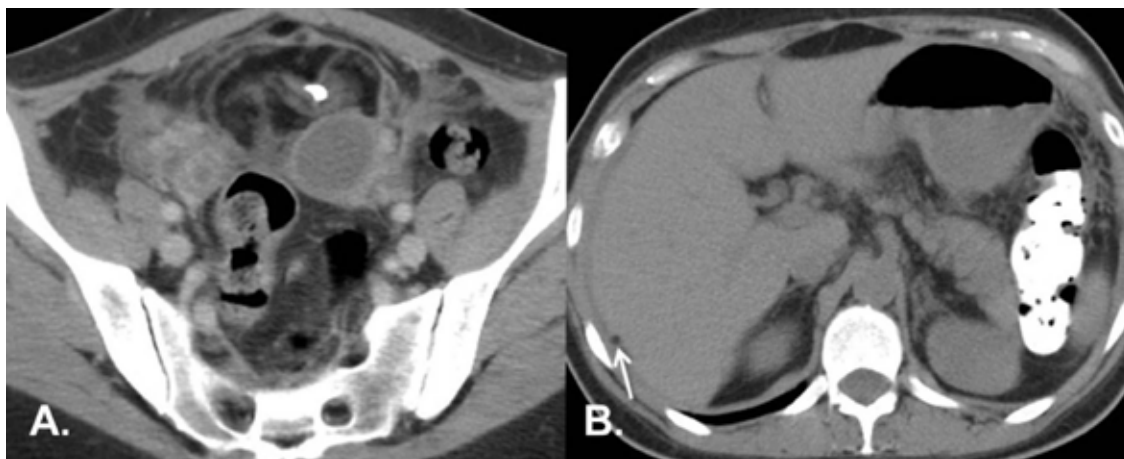


Figura 19. Teratoma complicado. Corte axial de TC con (A) y sin contraste (B). En la pelvis se observa una lesión anexial izquierda con componente líquido, graso y una calcificación gruesa, con los caracteres de un teratoma. Este presenta además signos de rotura con ascitis, cambios inflamatorios peritoneales y foco adiposo (sebáceo) en situación perihepática derecha (B, flecha).

III.a.4. Endometriosis ovárica. Tanto la EcoTV como la TC tienen baja especificidad en el diagnóstico de endometriomas (26). La resonancia magnética, con sus secuencias susceptibles a la detección de productos de degradación de la hemoglobina es altamente sensible y específica. Los endometriomas se presentan como un quiste de marcada hiperseñal en T1 producto de hemorragia recurrente, asociado a baja señal en T2 (efecto "shading"). En ecografía, el 72% de los casos, se observa la imagen típica de un quiste de contenido denso, en "vidrio esmerilado", con una especificidad diagnóstica cercana al 100% (Figura 20A). En el otro 28%, la imagen es de aspecto más heterogéneo y con menos certeza diagnóstica (81-83).

III.a.5. Endometriosis extra ovárica y extra peritoneal. Por otro lado, el diagnóstico de la endometriosis extra ovárica es de mucha mayor complejidad y con escaso aporte de la ultrasonografía convencional. En este tipo de endometriosis se incluye: endometriosis pelviana "profunda" (nódulos del fondo de saco de Douglas, afectación de los fómices vaginales, compromiso de ligamentos útero-sacos, implantes murales recto-sigmoideos, focos del receso véscico-uterino), endometriosis "cicatricial" (implantes en cicatriz de laparotomía, histerorrafia o episiotomía) y endometriosis "superficial" (implantes peritoneales pequeños). El enfrentamiento diagnóstico de estas lesiones peritoneales superficiales o profundas

involucra el uso de RM (Figura 20B, C), que permite delimitar las lesiones relevantes con precisión y detectar la existencia de lesiones clínicamente no sospechadas (84-87). El diagnóstico de endometriosis profunda en RM se basa en la detección del proceso fibrótico reactivo que inducen los focos endometriales por sangrado recurrente. Esto lleva al desarrollo de masas nodulares y bandas fibróticas de baja señal en secuencias T2 en las localizaciones previamente descritas. En ocasiones, pequeños islotes de endometrio (hiperintensos en secuencias T2) o áreas de hemorragia recurrente (hiperintensos en secuencias T1) se detectan al interior de las alteraciones fibróticas. La RM también puede identificar nódulos hemorrágicos muy pequeñas en la superficie peritoneal pero su rendimiento para lesiones subcentimétricas se encuentra por debajo de la laparoscopia (Figura 14C) (88). Imágenes adicionales (Figura 20D) como el enema baritado, pielo-TAC o la endosonografía transrectal pueden contribuir ocasionalmente al estudio pre-operatorio de lesiones del tabique recto-vaginal, de gran volumen o con sospecha de compromiso rectal o ureteral (89,90). La TC no juega un rol en el mapeo de la endometriosis pelviana pero ocasionalmente encuentra focos de compromiso intestinal o rectal en pacientes estudiados por síntomas de obstrucción intestinal o hemorragia digestiva (Figura 21).

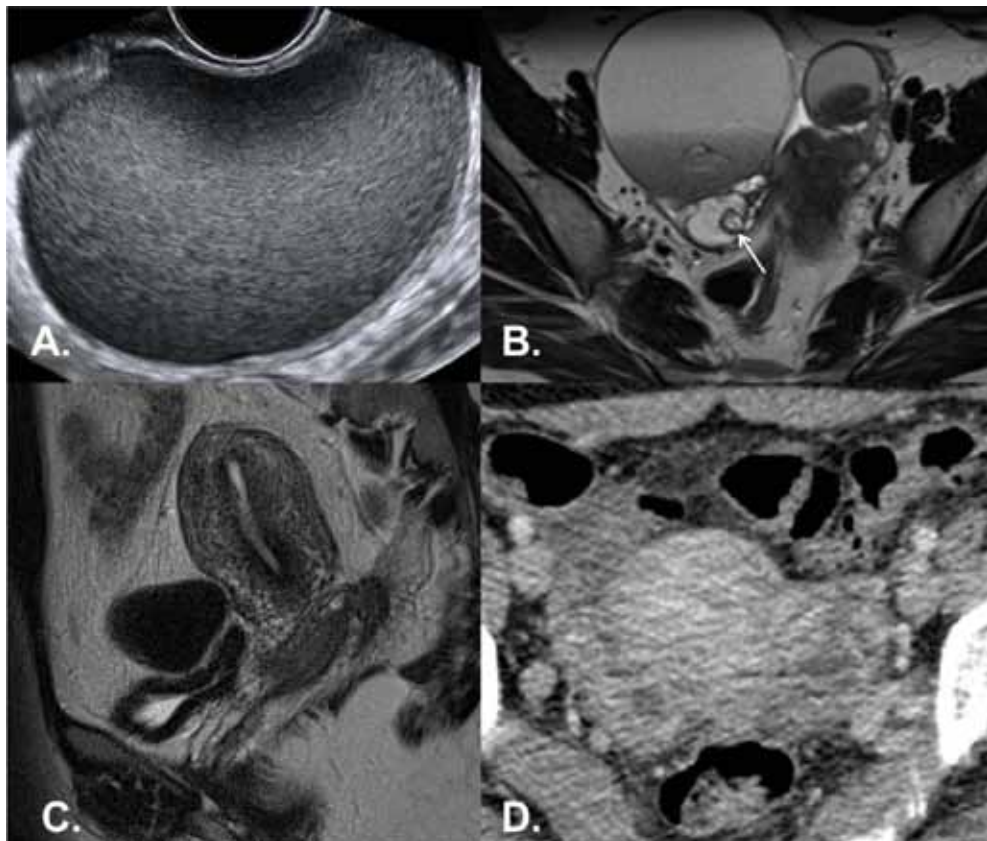


Figura 20. Endometriosis. Endometrioma ovárico en ecografía transvaginal (A) y resonancia magnética (B), este último es bilateral y en el ovario derecho coexiste con un teratoma ovárico (flecha). Implante endometriósico pélvico profundo en tabique rectovaginal por resonancia magnética (C) y tomografía computada (D).

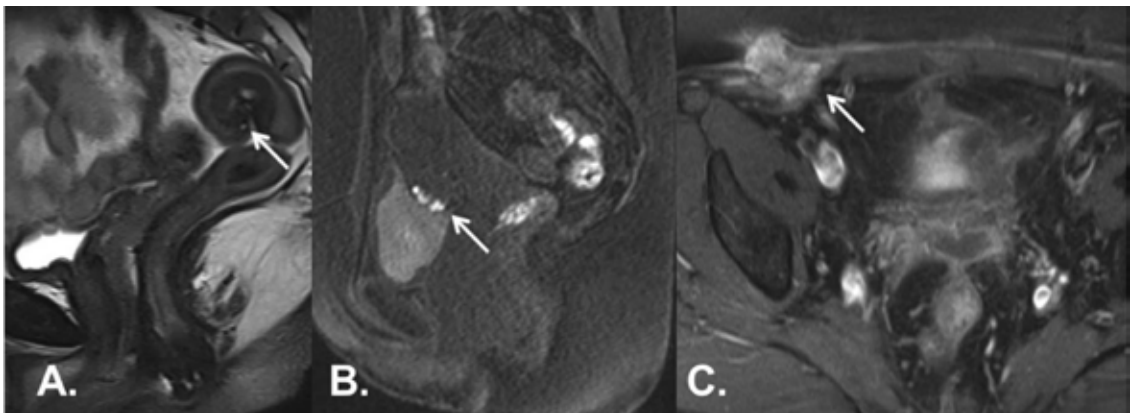


Figura 21. Endometriosis extragenital. Compromiso rectal por endometriosis con invasión mural (flechas) (A). Implantes endometriósicos hemorrágicos hiperintensos en T1 (flecha) en la pared vesical superior (B). Implante endometriósico en pared abdominal extendiéndose hacia el canal inguinal derecho (flecha) (C).

Estudio preoperatorio y control postoperatorio en ginecología

En lesiones anexiales de gran tamaño, o ante la sospecha diagnóstica de una lesión neoplásica, es indispensable realizar exámenes complementarios, que permitan una mejor caracterización de la lesión y de su ubicación, para así lograr una adecuada planificación quirúrgica y etapificación. También, los métodos de imágenes avanzados ayudan al diagnóstico de complicaciones postoperatorias, tales como lesiones de la vía urinaria o asas intestinales (Figura 22) (91). En otros casos las condiciones

de la paciente o la patología misma presenta limitaciones al manejo quirúrgico habitual (miomas de gran volumen, malformación vascular uterina, etc.), las que pueden ser tratadas por técnicas de imagenología intervencional, como la embolización selectiva de vasos pelvianos en el tratamiento no quirúrgico de miomas. Para este procedimiento, en primer lugar se caracteriza la irrigación arterial de la pelvis, mediante una angio-resonancia (Figura 23), para posteriormente cateterizar de manera selectiva estos vasos y así embolizar las ramas arteriales que se dirigen a miomas o malformaciones vasculares con el objetivo de reducir su tamaño (92).

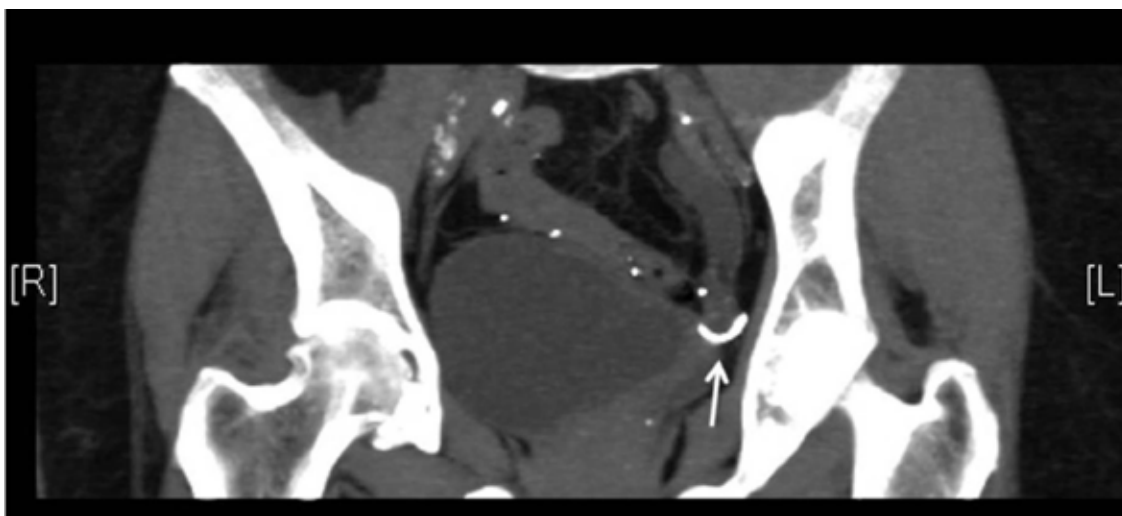


Figura 22. Otras imágenes en el manejo de patologías ginecológicas. Evaluación de complicación postoperatoria con TC donde se observa una hidroureteronefrosis izquierda secundaria a la presencia de una aguja de sutura retenida (flecha) en relación al trayecto distal del uréter post histerectomía total.

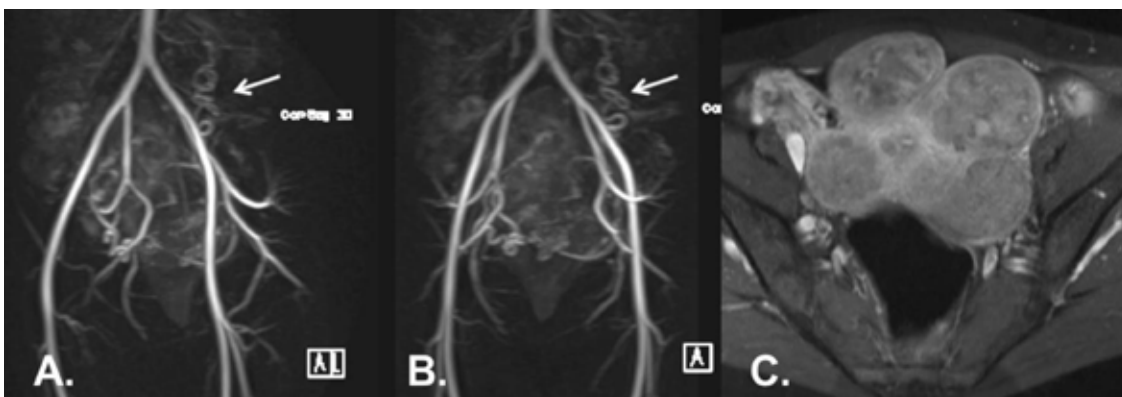


Figura 23. Angio-RM en el estudio pre-embolización de miomas uterinos. Proyección de máxima intensidad (MIP) coronal y oblicua (A,B) demuestra hipertrofia de arterias uterinas mayor a derecha. Además releva hipertrofia de la arteria gonadal izquierda (flechas), vaso que también deberá ser embolizado para garantizar éxito del procedimiento. Corte axial contrastado en T1 (C) muestra múltiples miomas vascularizados que deforman los contornos uterinos.

CONCLUSIONES

Tanto la ecografía como la TC y la RM, tienen ventajas y desventajas específicas. Las variables más importantes en el momento de elegir un método de apoyo diagnóstico son: su certeza diagnóstica, disponibilidad, costo y oportunidad de resultado. En éste contexto, la ecografía TV practicada por médicos debidamente adiestrados, es la técnica de primera línea para la adecuada caracterización de la mayoría de las patologías ginecológicas benignas y urgencias pelvianas.

LA TC y la RM no debieran ser utilizadas como exámenes de "segunda opinión" cuando un operador ecográfico no es capaz de caracterizar imágenes pelvianas. Lo más costo-efectivo es pedir una segunda ecografía a un operador más experto, lo cual logra un diagnóstico correcto en más del 50% de éstos casos.

Las indicaciones de las técnicas avanzadas son limitadas y deber ser claramente conocidas por los clínicos:

1. *Tomografía computada*: En el diagnóstico diferencial de algunas urgencias ginecológicas y estudio preoperatorio en sospecha de compromiso de vías urinarias, ya sea pre-quirúrgico o por complicaciones post-operatorias (Uro-TAC). Evaluación y etapificación de lesiones anexiales complejas.

2. *Resonancia magnética*: Endometriosis profunda y extra pelviana, adenomiosis, malformaciones uterinas, miomas múltiples y extra pelvianos. Su rendimiento en la caracterización de tumores anexiales complejos no es superior a la de la TC.

Los gineco-obstetras deben conocer todos los métodos de imagen que se aplican en nuestra especialidad, tanto sus indicaciones, correlación clínico-imagenológica de sus resultados y saber cómo se complementan. Dado que la ecografía es la técnica de imagen ginecológica por excelencia, es indispensable que la realicen médicos adecuadamente formados y en constante actualización de sus conocimientos. En caso de requerir el apoyo de técnicas avanzadas, es fundamental que el equipo médico tratante aporte la información clínica relevante al momento del examen, para así facilitar una adecuada interpretación de los hallazgos. De la misma forma, la evaluación conjunta multidisciplinaria de casos complejos entre gineco-obstetras e imagenólogos dedicados contribuirá a lograr el mejor rendimiento de todas las técnicas en el estudio de las patologías descritas.

REFERENCIAS

- Loy CT, Irwig L. Accuracy of diagnostic tests read with and without clinical information: a systematic review. *JAMA* 2004;292:1602-9.
- Griscom NT. A suggestion: look at the images first, before you read the history. *Radiology* 2002;223:9-10.
- Akobeng AK. Understanding diagnostic tests 2: likelihood ratios, pre- and post-test probabilities and their use in clinical practice. *Acta Paediatr* 2007;96:487-91.
- Dubinsky TJ. Value of sonography in the diagnosis of abnormal vaginal bleeding. *J Clin Ultrasound* 2004;32:348-53.
- Jeong YY, Outwater EK, Kang HK. Imaging evaluation of ovarian masses. *Radiographics* 2000;20:1445-70.
- Tayal VS, Bullard M, Swanson DR, Schulz CJ, Bacalis KN, Bliss SA, *et al*. ED endovaginal pelvic ultrasound in nonpregnant women with right lower quadrant pain. *Am J Emerg Med* 2008;26:81-5.
- Valentin L. Imaging in gynecology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006;20:881-906.
- Leslie A, Jones AJ, Goddard PR. The influence of clinical information on the reporting of CT by radiologists. *Br J Radiol* 2000;73:1052-5.
- Bennet GL, Slywotzky CM, Giovanniello G. Gynecologic causes of acute pelvic pain: Spectrum of CT findings. *Radiographics* 2002;22:785-801.
- Cicchello LA, Hamper UM, Scoutt LM. Ultrasound evaluation of gynecologic causes of pelvic pain. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011;38:85-114, viii.
- Vandermeer FQ, Wong-You-Cheong JJ. Imaging of acute pelvic pain. *Clin Obstet Gynecol* 2009;52:2-20.
- Kamaya A, Shin L, Chen B, Desser TS. Emergency gynecologic imaging. *Semin Ultrasound CT MR* 2008;29:353-68.
- Potter AW, Chandrasekhar CA. US and CT evaluation of acute pelvic pain of gynecologic origin in nonpregnant premenopausal patients. *Radiographics* 2008;28:1645-59.
- MINSAL. Indicadores básicos de salud. Departamento de estadística e informática de salud; 2005.
- Donoso E. ¿De qué mueren las madres chilenas en el siglo XXI?: cambio del perfil epidemiológico. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2009;74:207-8.
- Craig JM, Vaccaro H, Amor F, Araya A. Rol actual de la ultrasonografía en el diagnóstico del embarazo ectópico. *Rev Chil Ultrasonog* 2008;11:22-5.
- Condous G, Okaro E, Khalid A, Lu C, Van Huffel S, Timmerman D, *et al*. The accuracy of transvaginal ultrasonography for the diagnosis of ectopic pregnancy prior to surgery. *Hum Reprod* 2005;20:1404-9.
- Casikar I, Reid S, Condous G. Ectopic pregnancy: Ultrasound diagnosis in modern management. *Clin Obstet Gynecol* 2012;55:402-9.
- Condous G, Kirk E, Lu C, Van Huffel S, Gevaert O, De Moor B, *et al*. Diagnostic accuracy of varying discriminatory zones for the prediction of ectopic pregnancy in women with a pregnancy of unknown location. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:770-5.
- Bouquier J, Fauconnier A, Fraser W, Dumont A, Huchon C. [Diagnosis of pelvic inflammatory disease. Which clinical and paraclinical criteria? Role of imaging and laparoscopy?]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2012;41:835-49.
- Lin EP, Bhatt S, Dogra VS. Diagnostic clues to ectopic pregnancy. *Radiographics* 2008;28:1661-71.
- Lao LY, Sheinfeld MH, Chernyak V, Rozenblit AM, Oh S, Dym RJ. Beyond ultrasound: CT and MRI of ectopic pregnancy. *Am J Roentgenol* 2014;202:904-11.
- Chappell CA, Wiesenfeld HC. Pathogenesis, diagnosis, and management of severe pelvic inflammatory disease and tuboovarian abscess. *Clin Obstet Gynecol* 2012;55:893-903.

24. Thomassin-Naggara I, Darai E, Bazot M. Gynecological pelvic infection: what is the role of imaging? *Diagn Interv Imaging* 2012;93:491-9.
25. Tukeva TA, Aronen HJ, Karjalainen PT, Molander P, Paavonen T, Paavonen J. MR imaging in pelvic inflammatory disease: comparison with laparoscopy and US. *Radiology* 1999;210:209-16.
26. Potter AW, Chandrasekhar CA. US and CT evaluation of acute pelvic pain of gynecologic origin in non-pregnant premenopausal patients. *Radiographics* 2008;28:1645-59.
27. Amor F, Martínez J, Leyton M, Lira J, Vaccaro H, Gana SJ, *et al.* Cuerpo lúteo hemorrágico: oveja con piel de lobo. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1998;68:276-81.
28. Shwayder JM. Pelvic pain, adnexal masses, and ultrasound. *Semin Reprod Med* 2008;26: 252-65.
29. Oelsner G, Cohen SB, Soriano D, Admon D, Mashiach S, Carp H. Minimal surgery for the twisted ischaemic adnexa can preserve ovarian function. *Hum Reprod* 2003;18:2599-602.
30. Shadinger LL, Andreotti RF, Kurian RL. Preoperative sonographic and clinical characteristics as predictors of ovarian torsion. *J Ultrasound Med* 2008;27:7-13.
31. Vijayaraghavan SB. Sonographic whirlpool sign in ovarian torsion. *J Ultrasound Med* 2004;23:1643-9; quiz 1650-1.
32. Auslender R, Shen O, Kaufman Y, Goldberg Y, Bardicef M, Lissak A, *et al.* Doppler and gray-scale sonographic classification of adnexal torsion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:208-11.
33. Nizar K, Deutsch M, Filmer S, Weizman B, Beloosesky R, Weiner Z. Doppler studies of the ovarian venous blood flow in the diagnosis of adnexal torsion. *J Clin Ultrasound* 2009;37:436-9.
34. Rha SE, Byun JY, Jung SE, Jung JI, Choi BG, Kim BS, *et al.* CT and MR imaging features of adnexal torsion. *Radiographics* 2002;22: 283-94.
35. Spalluto LB, Woodfield CA, DeBenedictis CM, Lazarus E. MR imaging evaluation of abdominal pain during pregnancy: appendicitis and other nonobstetric causes. *Radiographics* 2012;32:317-34.
36. Cullen IM, Cafferty F, Oon SF, Manecksha R, Shields D, Grainger R, *et al.* Evaluation of suspected renal colic with noncontrast CT in the emergency department: a single institution study. *J Endourol* 2008;22:2441-5.
37. Rao PM, Feltmate CM, Rhea JT, Schulick AH, Novelline RA. Helical computed tomography in differentiating appendicitis and acute gynecologic conditions. *Obstet Gynecol* 1999;93:417-21.
38. Pedrosa I, Levine D, Eyzvazzadeh AD, Siewert B, Ngo L, Rofsky NM. MR imaging evaluation of acute appendicitis in pregnancy. *Radiology* 2006; 238:891-9.
39. Mavrelou D, Naftalin J, Hoo W, Ben-Nagi J, Holland T, Jurkovic D. Preoperative assessment of submucous fibroids by three-dimensional saline contrast sonohysterography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:350-4.
40. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Ledertoug S, Olesen F. Evaluation of the uterine cavity with magnetic resonance imaging, transvaginal sonography, hysterosonographic examination, and diagnostic hysteroscopy. *Fertil Steril* 2001;76:350-7.
41. Kim HS, Baik JH, Pham LD, Jacobs MA. MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for symptomatic uterine leiomyomata: long-term outcomes. *Acad Radiol* 2011;18:970-6.
42. Deshmukh SP, Gonsalves CF, Guglielmo FF, Mitchell DG. Role of MR imaging of uterine leiomyomas before and after embolization. *Radiographics* 2012;32:E251-81.
43. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Ledertoug S, Olesen F. Accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in the diagnosis, mapping, and measurement of uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:409-15.
44. Bazot M, Cortez A, Darai E, Rouger J, Chopier J, Antoine JM, *et al.* Ultrasonography compared with magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: correlation with histopathology. *Hum Reprod* 2001;16:2427-33.
45. Novellas S, Chassang M, Delotte J, Toullalan O, Chevallier A, Bouaziz J, *et al.* MRI characteristics of the uterine junctional zone: from normal to the diagnosis of adenomyosis. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196:1206-13.
46. Tamai K, Togashi K, Ito T, Morisawa N, Fujiwara T, Koyama T. MR imaging findings of adenomyosis: correlation with histopathologic features and diagnostic pitfalls. *Radiographics* 2005;25:21-40.
47. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, Subak L, Scheidler J, Segal M, *et al.* Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 1998;280:1510-7.
48. Dueholm M, Forman A, Jensen ML, Laursen H, Kracht P. Transvaginal sonography combined with saline contrast sonohysterography in evaluating the uterine cavity in premenopausal patients with abnormal uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:54-61.
49. Dueholm M, Jensen ML, Laursen H, Kracht P. Can the endometrial thickness as measured by trans-vaginal sonography be used to exclude polyps or hyperplasia in pre-menopausal patients with abnormal uterine bleeding? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:645-51.
50. Doubilet PM. Diagnosis of abnormal uterine bleeding with imaging. *Menopause* 2011;18:421-4.
51. Chang AS, Goldstein J, Moley KH, Odem RR, Dahan MH. Radiologic and surgical demonstration of uterine polyposis. *Fertil Steril* 2005;84:1742-3.
52. Timmerman D, Verguts J, Konstantinovic ML, Moerman P, Van Schoubroeck D, Deprest J, *et al.* The pedicle artery sign based on sonography with color Doppler imaging can replace second-stage tests in women with abnormal vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:166-71.
53. Fleischer AC. Color Doppler sonography of uterine disorders. *Ultrasound Q* 2003;19:179-89.
54. Fleischer AC, Shappell HW. Color Doppler sonohysterography of endometrial polyps and submucosal fibroids. *J Ultrasound Med* 2003;22:601-4.
55. Shi AA, Lee SI. Radiological reasoning: algorithmic workup of abnormal vaginal bleeding with endovaginal sonography and sonohysterography. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:S68-73.
56. Khan AT, Shehmar M, Gupta JK. Uterine fibroids: current perspective. *Int J Womens Health* 2014;6:95-114.
57. Jurkovic D, Gruboeck K, Tailor A, Nicolaidis KH.

- Ultrasound screening for congenital uterine anomalies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1320-1.
58. Craig JM. Resultado reproductivo en mujeres con malformaciones uterinas. Utilidad de la ultrasonografía 2D y 3D. *Rev Chil Ultrasonog* 2007;10:108-13.
 59. Behr SC, Courtier JL, Qayyum A. Imaging of Mullerian duct anomalies. *Radiographics* 2012;32 E233-50.
 60. Olpin JD, Heilbrun M. Imaging of Mullerian duct anomalies. *Clin Obstet Gynecol* 2009;52:40-56.
 61. Deutch TD, Abuhamad AZ. The role of 3-dimensional ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of mullerian duct anomalies: a review of the literature. *J Ultrasound Med* 2008;27:413-23.
 62. Salim R, Woelfer B, Backos M, Regan L, Jurkovic D. Reproducibility of three-dimensional ultrasound diagnosis of congenital uterine anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:578-82.
 63. Vallerie AM, Breech LL. Update in Mullerian anomalies: diagnosis, management, and outcomes. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22:381-7.
 64. Kupesic S. Clinical implications of sonographic detection of uterine anomalies for reproductive outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:387-400.
 65. Santos XM, Krishnamurthy R, Bercaw-Pratt JL, Dietrich JE. The utility of ultrasound and magnetic resonance imaging versus surgery for the characterization of mullerian anomalies in the pediatric and adolescent population. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2012;25:181-4.
 66. Cuello M, Merino P, Etcheagaray A, Ortega JP, Pomés C, Barrera N, et al. Distribución de la patología anexial en la mujer chilena: experiencia de la Universidad Católica de Chile. *Rev Chil Obstet Gynecol* 2004;69:429-40.
 67. Kinkel K, Hricak H, Lu Y, Tsuda K, Filly RA. US characterization of ovarian masses: a meta-analysis. *Radiology* 2000;217:803-11.
 68. Amor F, Alcazar JL, Vaccaro H, Leon M, Iturra A. GI-RADS reporting system for ultrasound evaluation of adnexal masses in clinical practice: a prospective multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:450-5.
 69. Grab D, Flock F, Stohr I, Nussle K, Rieber A, Fenchel S, et al. Classification of asymptomatic adnexal masses by ultrasound, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *Gynecol Oncol* 2000;77:454-9.
 70. Dodge JE, Covens AL, Lacchetti C, Elit LM, Le T, Devries-Aboud M, et al. Preoperative identification of a suspicious adnexal mass: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2012;126:157-66.
 71. Kalish GM, Patel MD, Gunn ML, Dubinsky TJ. Computed tomographic and magnetic resonance features of gynecologic abnormalities in women presenting with acute or chronic abdominal pain. *Ultrasound Q* 2007;23:167-75.
 72. Hassanin-Negila A, Cardini S, Ladam-Marcus V, Palot JP, Diebold MD, Marcus C. [Endometriomas of the abdominal wall: Imaging findings]. *J Radiol* 2006;87:1691-5.
 73. Gauche Cazalis C, Koskas M, Martin B, Palazzo L, Madelenat P, Yazbeck C. [Preoperative imaging of deeply infiltrating endometriosis in: Transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography and magnetic resonance imaging]. *Gynecol Obstet Fertil* 2012;40:634-41.
 74. Dodge JE, Covens AL, Lacchetti C, Elit LM, Le T, Devries-Aboud M, et al. Management of a suspicious adnexal mass: a clinical practice guideline. *Curr Oncol* 2012;19:e244-57.
 75. Brun JL, Le Touze O, Leng JJ. [Medical and surgical treatment of functional ovarian cysts]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2001;30:S41-52.
 76. Rajkotia K, Veeramani M, Macura KJ. Magnetic resonance imaging of adnexal masses. *Top Magn Reson Imaging* 2006;17:379-97.
 77. Rouanet JP, Maubon A, Juhan V, Meny R, Salanon AP, Daclin PY. [Imaging of benign ovarian tumors]. *J Radiol* 2000;81:1823-30.
 78. Outwater EK, Siegelman ES, Hunt JL. Ovarian teratomas: tumor types and imaging characteristics. *Radiographics* 2001;21:475-90.
 79. Damarey B, Farine M, Vinatier D, Collinet P, Lucot J, Kerdraon O, et al. [Mature and immature ovarian teratomas: US, CT and MR imaging features]. *J Radiol* 2010;91:27-36.
 80. Saba L, Guerriero S, Sulcis R, Virgilio B, Melis G, Mallarini G. Mature and immature ovarian teratomas: CT, US and MR imaging characteristics. *Eur J Radiol* 2009;72:454-63.
 81. Umara N, Olliff JF. Imaging features of pelvic endometriosis. *Br J Radiol* 2001;74:556-62.
 82. Choudhary S, Fasih N, Papadatos D, Surabhi VR. Unusual imaging appearances of endometriosis. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:1632-44.
 83. Van Holsbeke C, Van Calster B, Guerriero S, Savelli L, Paladini D, Lissoni AA, et al. Endometriomas: their ultrasound characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35:730-40.
 84. Kinkel K, Frei KA, Balleyguier C, Chapron C. Diagnosis of endometriosis with imaging: a review. *Eur Radiol* 2006;16:285-98.
 85. Balleyguier C, Roupert M, Nguyen T, Kinkel K, Helenon O, Chapron C. Ureteral endometriosis: the role of magnetic resonance imaging. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004;11:530-6.
 86. Balleyguier C, Chapron C, Chopin N, Helenon O, Menu Y. Abdominal wall and surgical scar endometriosis: results of magnetic resonance imaging. *Gynecol Obstet Invest* 2003;55:220-4.
 87. Haim N, Shapiro-Feinberg M, Zissin R. Incisional endometriomas: CT findings. *Emerg Radiol* 2005;11:162-3.
 88. Abrao MS, Goncalves MO, Dias JA, Jr., Podgaec S, Chamie LP, Blasbalg R. Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis. *Hum Reprod* 2007;22:3092-7.
 89. Chamie LP, Blasbalg R, Pereira RM, Warmbrand G, Serafini PC. Findings of pelvic endometriosis at transvaginal US, MR imaging, and laparoscopy. *Radiographics* 2011;31:E77-100.
 90. Bergamini V, Ghezzi F, Scarperi S, Raffaelli R, Cromi A, Franchi M. Preoperative assessment of intestinal endometriosis: A comparison of transvaginal sonography with water-contrast in the rectum, transrectal sonography, and barium enema. *Abdom Imaging* 2010;35:732-6.
-

91. Aungst MJ, Sears CL, Fischer JR. Ureteral stents and retrograde studies: a primer for the gynecologist. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21:434-41.
92. Sanguin S, Lanta-Delmas S, Le Blanche A, Gardel-Chambenoit E, Merviel P, Gondry J, *et al.* [Uterine arteriovenous malformations: diagnosis and treatment in 2011]. *Gynecol Obstet Fertil* 2011;39:722-7.
-

Revista de Revistas

Análisis de ADN libre fetal para la evaluación no invasiva de trisomía (1)

Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, Laurent LC, Ranzini AC, Brar H, Tomlinson MW, Pereira L, Spitz JL, Hollemon D, Cuckle H, Musci TJ, Wapner RJ. Cell-free DNA analysis for non invasive examination of trisomy. N Engl J Med 2015;372(17):1589-97.

Análisis Crítico: Carolina Martinovic Titiro, Jorge A. Carvajal, PhD.

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

RESUMEN (1)

Introducción: La prueba de ADN fetal libre para trisomía fetal es altamente efectiva entre las mujeres de alto riesgo. Sin embargo ha habido pocos estudios con adecuado poder dirigidos a comparar la prueba de ADN libre con tamizaje estándar rutinario durante el primer trimestre en población prenatal. **Métodos:** En este estudio prospectivo multicéntrico ciego de 35 centros internacionales, asignamos mujeres embarazadas para tamizaje de aneuploidía entre las 10 y 14 semanas de gestación a tamizaje estándar (medición de translucencia nuchal y análisis bioquímico) y prueba de ADN libre fetal. Las participantes recibieron el resultado del tamizaje estándar; el resultado del ADN fetal libre fue ciego. La determinación de los resultados al nacer fue basada en test diagnósticos genéticos o examen del recién nacido. El resultado primario fue el área bajo la curva para trisomía 21 (síndrome de Down) con prueba de ADN libre fetal versus tamizaje estándar. También evaluamos la prueba de ADN libre fetal y el tamizaje estándar para evaluar el riesgo de trisomía 18 y 13. **Resultados:** De 18.955 mujeres que fueron enroladas, 15.841 resultados estuvieron disponibles para el análisis. El promedio de edad materna fue 30,7 años, y el promedio de edad gestacional al test fue de 12,5 semanas. El área bajo la curva para trisomía 21 fue 0,999 para la prueba de ADN libre fetal y 0,958 para tamizaje estándar ($p=0,001$). La trisomía 21 fue detectada en 38 de 38 mujeres (100%; IC95% 90,7-100) en el grupo de prueba de ADN libre fetal, comparado con

30 de 38 mujeres (78,9%; IC95% 62,7-90,4) en el grupo de tamizaje estándar ($p=0,008$). La tasa de falsos positivos fue 0,06%, IC95% 0,03-0,11) en el grupo de prueba de ADN libre fetal y 5,4%; IC95% 5,1-5,8 en el grupo de tamizaje estándar ($p<0,001$). El valor predictivo positivo para prueba de ADN libre fetal fue 80,9%; IC95% 66,7-90,9 comparado con 3,4%; IC95% 2,3-4,8) para tamizaje estándar ($p<0,001$). **Conclusiones:** En esta gran población de tamizaje prenatal de rutina, la prueba de ADN fetal libre para trisomía 21 tiene mayor sensibilidad, menor tasa de falsos positivos y mayor valor predictivo positivo, que el tamizaje estándar con la medición de translucencia nuchal y análisis bioquímico (Fundado por Airosa Diagnostics and Perinatal Quality Foundation; NEXT Clinical Trials.gov number, NCT01511458).

ANÁLISIS DE LA INVESTIGACIÓN

A. Relevancia clínica de la investigación

El uso de ADN fetal libre como tamizaje de aneuploidía se realiza desde el año 2011 con altas tasas de detección de trisomía 21; cerca de 99% con 0,1% de falsos positivos (2-3). El uso del ADN libre fetal mejora sustancialmente la tasa de detección de aneuploidía comparado con el tamizaje estándar que incluye edad materna, marcadores ultrasonográficos (translucencia nuchal, hueso nasal, ductus venoso y regurgitación tricuspídea) y análisis bioquímico que logra una detección del 97% con 3% de falsos positivos (4). Es por esto que en la práctica

clínica la prueba de ADN libre fetal podría reducir el número de procedimientos invasivos al presentar una importante reducción de la tasa de falsos positivos. Sin embargo, la mayoría de los estudios se han realizado en población de alto riesgo de aneuploidía, habitualmente en mujeres con translucencia nucal aumentada o tamizaje bioquímico sugerente. Se deduce la relevancia clínica de este estudio para determinar las tasas de detección de la prueba de ADN libre fetal en población general, permitiendo plantear la prueba de ADN fetal como tamizaje rutinario de aneuploidía en población general.

B. EL ESTUDIO (1)

Diseño: Estudio de cohorte prospectivo, multicéntrico, ciego. Se enrolaron pacientes embarazadas para efectuar tamizaje de aneuploidía en el primer trimestre desde marzo de 2012 a abril de 2013 en 35 centros en seis países. A las pacientes se les extrajo una muestra para test de ADN libre fetal (test de DNA libre fetal prenatal Ariosa Laboratory) y se les realizó el tamizaje habitual de aneuploidía del primer trimestre con medición de translucencia nucal y análisis bioquímico. Se evaluaron las tasas de abortos espontáneos, abortos provocados y parto, además se evaluaron los resultados del test de ADN libre fetal prenatal, resultados de estudios genéticos invasivos prenatales, el examen físico y el resultados del estudio genético post natal en los casos de examen físico sugerente de aneuploidía. **Resultado principal:** El resultado primario es el área bajo la curva de la curva Roc para tamizaje de trisomía 21 con prueba de ADN libre fetal versus tamizaje estándar. Además se realizó un sub análisis en pacientes de bajo riesgo de aneuploidía (menores de 35 años o menos de 1/270 en tamizaje estándar). **Resultado secundario:** Evaluación de prueba de ADN libre fetal versus tamizaje estándar para estimar riesgo de trisomía 18 y trisomía 13. **Participantes:** Mujeres mayores de 18 años que cursaban embarazos únicos entre 10 y 14,3 semanas de gestación, se excluyó a pacientes con aneuploidía materna, cáncer, que tuvieran embarazo gemelar o que se realizaron fertilización con ovodonación. **Análisis primario:** Entre las 15.841 pacientes incluidas en el análisis primario se encontraron 68 anomalías cromosómicas (1 en 236 embarazos). La trisomía 21 fue identificada en 38 de las 15.841 pacientes con una prevalencia de 1 en 417 embarazos. El área bajo la curva para trisomía 21 fue 0,999 para prueba de ADN libre fetal y 0,958 para tamizaje estándar ($p=0,001$). La trisomía 21 fue detectada en 38 de 38 mujeres (100%; IC95% 90,7-100) en el grupo de prueba de ADN libre fetal, comparado con 30 de 38 mujeres (78,9%; IC95% 62,7-90,4) en el grupo de tamizaje estándar ($p=0,008$). Hubo 9 falsos positivos de las 15.841 pacientes en el grupo de prueba de ADN libre fetal

con una tasa de 0,06%; IC95% 0,03-0,11 y 854 falsos positivos en el grupo de tamizaje estándar con una tasa de 5,4%; IC95% 5,1-5,8) ($p<0,001$). El valor predictivo positivo para prueba de ADN libre fetal fue 80,9%; IC95% 66,7-90,9) comparado con 3,4% IC95% 2,3-4,8 para tamizaje estándar ($p<0,001$). **Análisis secundario:** De las 11.994 pacientes de bajo riesgo de aneuploidía en base a edad materna menor a 35 años la prueba de ADN libre fetal identificó 19 de 19 mujeres con trisomía 21 con 6 resultados falsos positivos. El valor predictivo positivo fue de 76%; IC95% 54,9-90,6. De las 14.957 pacientes de bajo riesgo de aneuploidía por tamizaje estándar (menos de 1/270) la prueba de ADN fetal libre identificó 8 de 8 mujeres con trisomía 21 con 8 resultados falsos positivos. El valor predictivo positivo fue de 50%; IC95% 24,7-75,3. Respecto de otras trisomías: hubo 10 casos de trisomía 18; la prueba de ADN libre fetal identificó 9 con 1 resultado falso positivo con una tasa de 0,01%; IC95% 0-0,04) y un valor predictivo positivo de 90%; IC95% 55,5-99,7) ($p<0,001$). El tamizaje estándar identificó 8 de 10 casos con 49 resultados falsos positivos con una tasa de 0,31%; IC95% 0,23-0,41 y un valor predictivo positivo de 14%; IC95% 6,3-25,8 ($p<0,001$). De las 11.185 pacientes a las que se les realizó estudio para trisomía 13 hubo 2 casos confirmados, la prueba de ADN libre fetal identificó los 2 casos con 1 resultado falso positivo. El tamizaje estándar identificó 1 caso con 28 resultados falso positivo con tasas de 0,02%; IC95% 0-0,06 y 0,25% IC95% 0,17-0,36 respectivamente ($p<0,001$).

C. ANÁLISIS CRÍTICO

Validez interna: El diseño del estudio es apropiado para poder establecer las características de la prueba de ADN libre fetal como predictor de aneuploidía. El estudio minimiza las posibilidades de sesgo, pues se trata de una comparación ciega, independiente, y efectuada a todas las pacientes, con respecto a un estándar de referencia (análisis genético y examen físico del recién nacido) (5); esto permite calcular el VPP y VPN de la prueba de modo correcto. Se comparó las características de esta prueba, con respecto al tamizaje estándar de primer trimestre (ecografía y marcadores bioquímicos); demostrándose superioridad de la nueva prueba. Ambas pruebas fueron efectuadas a toda la población analizada, de modo ciego e independiente, por lo que se evitó el sesgo. Al ser un estudio multicéntrico disminuye los sesgos de selección de población ya que hay heterogeneidad en los participantes incluidos en el estudio. La pérdida de pacientes/información es mínima. El cálculo del tamaño muestral fue apropiado y se respetó el tamaño muestral en el estudio.

Validez externa. La validez externa del estudio es probablemente apropiada, y sus resultados serían

aplicables a nuestra población. Sin embargo, la prueba de ADN libre fetal en nuestro medio es poco disponible y de alto valor, limitando su uso rutinario.

Conclusión. Se trata de un estudio de diseño impecable, que permite establecer las características de la prueba de ADN libre fetal como predictor de aneuploidía en población general. Este estudio demostró que la prueba de ADN libre fetal para el diagnóstico de trisomía 21 tiene una alta sensibilidad, baja tasa de falsos positivos y alto valor predictivo positivo, siendo superior que el tamizaje estándar combinado del primer trimestre. La información de este estudio sugiere que la prueba de ADN libre fetal debiera ser implementada de forma rutinaria. El alto costo en nuestro medio de la prueba impide su uso rutinario como tamizaje de aneuploidía en primer trimestre del embarazo. Estimamos que esta prueba no reemplaza a la medición de la translucencia nugal, pues la translucencia nugal aumentada no solo se presenta en fetos con trisomía, sino que además los fetos con translucencia nugal aumentada y cariograma normal, tiene mayor riesgo de cardiopatías congénitas y otros síndromes malformativos (esqueléticos, faciales, etc.), como así mismo mayor riesgo de muerte fetal in útero y de alteraciones en el desarrollo psicomotor.

REFERENCIAS

1. Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, Laurent LC, Ranzini AC, Brar H, Tomlinson MW, Pereira L, Spitz JL, Hollemon D, Cuckle H, Musci TJ, Wapner RJ. Cell-free DNA analysis for non invasive examination of trisomy. *N Engl J Med* 2015;372(17):1589-97.
2. Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(3):249-66.
3. Nicolaides KH, Syngelaki A, Ashoor G, Birdir C, Touzet G. Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(5):374.e1-374.e6.
4. Wright D, Spencer K, Kagan K, Tørring N, Petersen OB, Christo A, Kallikas J, Nicolaides KH. First-trimester combined screening for trisomy 21 at 7-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36(4):404-11.
5. Vera PG C, Letelier LM, Carvajal JA. Guía para el análisis crítico de estudios que evalúan exámenes diagnósticos. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2005;70(3):196-202.

Crónica

Director del Instituto de Salud Pública firma resolución que libera de receta médica al levonorgestrel

(Disponible en: <http://www.ispch.cl/noticia/22476>).

La principal razón para liberarlo es que lleva 10 años de uso, es segura y la fármaco-vigilancia demuestra que no tiene efectos negativos para la salud pública. El Director del Instituto de Salud Pública (ISP), Dr. Alex Figueroa M., firmó el miércoles 02 de septiembre la resolución exenta 3094* que modifica la condición de comercialización del principio activo Levonorgestrel de 0,75 miligramos y de 1,5 miligramos, sin que se requiera presentar una receta médica para su compra. Las razones para que este medicamento se acogiera a una modificación en la condición de venta, se deben a que lleva 10 años de uso, es segura, la fármaco-vigilancia no registra notificaciones negativas y sobre todo “porque esto ayudará a proteger a las mujeres de un embarazo no deseado”. El principio activo Levonorgestrel de 0,75 miligramos y de 1,5 miligramos, más conocido como Píldora del Día Después, es usada como una pastilla para prevenir el embarazo y tiene un efecto, incluso, 72 horas

tras una relación sexual no protegida. Se estima que en Chile, el consumo de Levonorgestrel ha ido en aumento en las urgencias de los hospitales. En 2012 fueron 8.863 dosis las que se entregaron de manera gratuita, cantidad que subió a 13.747 unidades en 2014. El Director del ISP dijo que “existe amplia experiencia de uso del producto por parte de países que poseen un sistema de alta vigilancia sanitaria como Estados Unidos, Francia y España donde éste se expende sin receta”. Además hizo un llamado a la población a educarse sobre el tema y a conseguirlo en las farmacias establecidas, para que así el consumo del medicamento sea de forma responsable y seguro.

*Resolución exenta 3094 disponible en: <http://www.ispch.cl/sites/default/files/Diario%20Oficial%20jueves%2024-09-2015%20Resoluciones%20Modifica%20condiciones%20de%20venta%20de%20productos%20farmaceuticos.pdf>.