

U. textos  
universitarios

# Ginecología

Pedro Guillermo Coronel Brizio



Universidad Veracruzana  
Dirección Editorial

Esta obra se encuentra disponible en Acceso Abierto para copiarse, distribuirse y transmitirse con propósitos no comerciales. Todas las formas de reproducción, adaptación y/o traducción por medios mecánicos o electrónicos deberán indicar como fuente de origen a la obra y su(s) autor(es).

Se debe obtener autorización de la Universidad Veracruzana para cualquier uso comercial.

La persona o institución que distorsione, mutile o modifique el contenido de la obra será responsable por las acciones legales que genere e indemnizará a la Universidad Veracruzana por cualquier obligación que surja conforme a la legislación aplicable.

# GINECOLOGÍA

Universidad Veracruzana

UNIVERSIDAD VERACRUZANA

*Sara Ladrón de Guevara*  
Rectora

*Leticia Rodríguez Audirac*  
Secretaria Académica

*Gerardo García Ricardo*  
Secretario de Administración y Finanzas

*Octavio Ochoa Contreras*  
Secretario de la Rectoría

*Édgar García Valencia*  
Director Editorial

 .textos  
universitarios

# Ginecología

Pedro Guillermo Coronel Brizio



Universidad Veracruzana  
Dirección Editorial

2016

Segunda edición, 25 de noviembre de 2016

© Universidad Veracruzana  
Dirección General Editorial  
Hidalgo 9, Centro, Xalapa, Veracruz, México  
Apartado postal 97, CP 91000,  
[diredit@uv.mx](mailto:diredit@uv.mx)  
Tel/ fax (228) 818 59 80; 818 13 88

ISBN: 978-607-502-544-5

Diseño de portada: Enriqueta del Rosario López Andrade  
Maquetación: Ma. Guadalupe Marcelo Quiñones  
Cuidado de la edición: Silverio Sánchez Rodríguez

*A la memoria de mi padre,  
doctor Pedro Coronel Pérez*

## AGRADECIMIENTO

Agradecemos la coordinación de este libro a la doctora Gabriela Nachón García.

¿Crees tú que nuestros actos puedan tener consecuencias dolosas? No, eso no puede ser, porque tenemos la conciencia tranquila, porque sabemos que obramos bien, que estamos cumpliendo con nuestro deber.

F. I. M.



## PRÓLOGO

Uno de los principales objetivos del médico que imparte cátedra es lograr la formación del alumno al procurarle un cuerpo de conocimientos que le lleve a una práctica éticamente normada. Nosotros asumimos como un deber –creemos que lo es de toda escuela– la producción de textos académicos que sirvan de soporte a dicha labor educativa. Sin duda la tarea no es fácil, ya que en el presente libro se intenta abordar los temas de una manera sencilla y comprensible, pero con los elementos necesarios y suficientes para que el alumno obtenga las bases imprescindibles para su formación.

Al elaborar el presente manuscrito he tenido la gran fortuna de contar con el aporte de médicos de probado prestigio profesional y personal, estatus deseable para todo estudiante de esta difícil pero maravillosa disciplina que es la medicina. Quienes colaboran en este libro tienen amplio conocimiento del tema en los capítulos que cada uno ha desarrollado, amén de una larga experiencia docente. Para todos y cada uno de ellos mi profundo reconocimiento y gratitud. Para la Universidad Veracruzana, el Instituto de Ciencias de la Salud y la Facultad de Medicina-Xalapa, que son mi casa, mi más amplio reconocimiento por el apoyo a la investigación y a la docencia, mismas que hoy tengo el privilegio de ejercer gracias a la formación que en estas entidades académicas he recibido. Estas me otorgaron también las facilidades para escribir, junto con mis compañeros colaboradores, este libro, que de ninguna forma pretende ser más que un aporte legítimo a la disciplina que aquí tra-

tamos. Hago patente mi reconocimiento a los distinguidos autores de tratados de la especialidad y de artículos consultados, ya que he tomado mucho de sus conocimientos en la construcción de cada capítulo.

*Pedro Guillermo Coronel Brizio*

## PRÓLOGO A LA SEGUNDA EDICIÓN

En esta segunda edición de *Ginecología*, que ha implicado una considerable inversión conjunta de tiempo y esfuerzo, se ha logrado obtener una obra científica renovada.

La actualización de este libro ha importado el añadido de varios capítulos y la división en cuatro secciones: 1. Generalidades, en la que se considera la calidad de los servicios de salud y la medicina basada en evidencia, temas en los que todo interesado debe adentrarse con miras a mejorar la práctica clínica, a fin de poder ofrecer mejores bases de diagnóstico y opciones terapéuticas basadas en la evidencia. 2. En la sección de Endocrinología se agregan capítulos sobre: el estrogenismo persistente, que es una nueva forma de llamar a los estados que anteriormente catalogábamos como hiperestrogenismo; el estudio de la glándula tiroidea, desde el punto de vista ginecológico –ya que sabemos interviene en gran medida en el ciclo hipotálamo-hipófisis-ovario, en sus diferentes patologías– y el síndrome metabólico, que en ocasiones está ligado a la poliquistosis ovárica, por lo que es una lectura obligada para el ginecólogo. 3. En el apartado de Ginecología general se agregaron el abdomen agudo en ginecología y el aborto recurrente; además, los capítulos fueron actualizados. 4. Por último se encuentra la sección de Ginecología oncológica, donde se revisan las más frecuentes enfermedades malignas.

Esperamos que el mayor número de médicos en formación, recién egresados y posgraduados tengan acceso a este libro y obtenga una acogida favorable; deseamos asimismo que encuentren en éste una lectura amena, actualizada y didáctica. Pretendemos que esta sea una literatura

científica eficaz en la incorporación de conocimientos que sirvan para alimentar el deseo de especialización en esta materia y en todo el ámbito que la rodea. Sería muy difícil tratar de concentrar en este volumen la totalidad del conocimiento acerca de la patología propia de la mujer, por lo que nos concentramos en la prevención, en la relación médico-paciente y en aspectos éticos y científicos de particular relevancia en la ginecología.

La información vertida en cada uno de los capítulos de esta obra está sustentada en la medicina basada en evidencia, misma que actualmente es una realidad, y que todos debemos ejercer en pro de fortalecer el conocimiento científico; y esto sin menoscabo de la humildad que conlleva el saber que la verdad de hoy puede ser mera anécdota mañana. Actualmente la medicina se inclina cada día más a la biología molecular, la medicina genómica; quizá en algún futuro cercano podamos aproximarnos a una verdad científica más concluyente.

No quiero dejar de agradecer, en cuanto a la tarea de escribir y organizar los capítulos correspondientes, a cada uno de los colaboradores en esta obra científica, compañeros que han consumido tiempo y esfuerzo en poder brindar y dejar huella fehaciente de su calidad académica y didáctica: cada uno de ellos es un erudito en los temas en que aquí participa. Todos los colaboradores sustrajeron horas a su vida familiar, pues este trabajo normalmente se lleva a cabo en el cada vez más escaso tiempo libre. Por tanto, quiero expresar a la esposa o esposo, hijos y demás familia de ellos mi eterno agradecimiento por su apoyo, pues éstos, como algunos autores refieren, llegan a ser una especie de "coautores" de este tipo de textos.

Para que esta obra cumpla su cometido, son necesarios el compromiso y la dedicación del alumno y del docente, lo que permitirá la asimilación adecuada de la esencia de la enseñanza: el conocimiento. Así mismo pido la benevolencia del lector si encontrara errores o inexactitudes involuntarias. Al fin de cada capítulo podrá consultar una bibliografía de apoyo en cuanto al tema tratado.

A la Universidad Veracruzana, a mis compañeros del Instituto de Ciencias de la Salud y del Centro Estatal de Cancerología les doy las gracias por su colaboración y apoyo.

*Pedro Guillermo Coronel Brizio*

# I. Generalidades



# 1. ÉTICA MÉDICA EN EL SIGLO XXI

*Manuel de J. Campa G.<sup>1</sup>*

## **Diacronía**

La historia y la filosofía de la medicina nos han enseñado cómo el espíritu del tiempo (*zeitgeist*) ha modelado nuestra profesión.

En el alba de la humanidad, la medicina en su integridad residía en una relación inmediata del sufrimiento con lo que alivia. Esta relación se fundaba más en el instinto y en la sensibilidad que en la experiencia. Bajo la influencia de diferentes culturas surge el arte de la medicina, que se identifica con el dominio de la mirada atenta y de una vigilancia empírica abierta.

Fue hasta el siglo XVIII cuando el gran movimiento intelectual de la Ilustración se propuso examinar de forma crítica las relaciones entre estado y sociedad, religión y ciencia, y cuando se creyó necesario –a pesar de las tradiciones antiguas– organizarlas de nuevo y de modo mejor. Tal propósito se sustentaba en la razón puesta a disposición de todos los seres humanos: este fue el escenario del surgimiento de la medicina moderna.

En este siglo XXI es inobjetable que “el espíritu del tiempo” está determinado por la *globalización* de la economía, por el dominio de la esfera mercantil, cuyas consecuencias al presente saltan a la vista. La influencia de este fenómeno se ha extendido a diversos sectores del espectro

---

<sup>1</sup> Manuel de J. Campa G. es profesor de la Facultad de Medicina-Veracruz (UV), gineco-obstetra por el Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia con certificación “In-tempore” y Comisionado de Arbitraje Médico en el Estado de Veracruz (1999-2008).

social como la educación, las relaciones humanas, etcétera, sin excluir –atendiendo a lo que aquí nos compete– la impartición y la regulación de los servicios médicos, campo en el que se están generando grandes desafíos que debemos identificar y enfrentar.

Los cambios que caracterizan a nuestro tiempo son múltiples: el desarrollo importante de un materialismo que pareciera devenir en deshumanización; la entronización de la ciencia, la tecnología y la cibernética; la evolución legislativa, la discusión internacional en el tema de los derechos humanos, la nueva ética, la bioética, la ética médica, la atención médica institucionalizada, la especialización y la proliferación de aseguradoras privadas de carácter lucrativo para promover servicios de salud... Todos estos factores –entre muchos más en otros campos– dan forma a la idea general de “modernidad”, que podemos ver atravesada por dos dimensiones: lo tradicional *vs.* lo secular / racional, lo cual deriva de actitudes hacia la religión, el respeto a la autoridad y el patriotismo. La segunda dimensión: sobrevivencia *vs.* autoexpresión deriva de preguntas acerca de la seguridad física, la confianza en otras gentes, el papel de los géneros y la felicidad personal; casi por definición implica “libertad de necesidades extremas”.

Así, surgen fuerzas que impulsan actualmente a la profesión médica en distintas direcciones. Se espera del médico que su actuación corresponda más precisamente a las necesidades de cada paciente, que le dedique más tiempo sin menoscabo de su eficacia técnica –por el contrario, elevándola–; es decir, se espera que incremente su rendimiento profesional. Al mismo tiempo se ha considerado al médico –y a los profesionales de la salud en general– como prestador de servicios: se le grava con los mismos impuestos que a un comerciante. Además se le presiona para acortar la duración de sus estudios, se le insta a notificar el costo de su “mercancía” y no pocas veces su actividad profesional queda bajo el escrutinio de grupos examinadores muchas veces ajenos a la práctica de la medicina. Legisladores, educadores y consumidores reclaman del médico motivaciones elevadas, al tiempo que lo amenazan con pruebas de evaluación a menudo reducidas a un nivel meramente técnico, que soslayan cualquiera otra dimensión de la cultura. Al respecto debemos anotar que las instituciones educativas del área

de la salud, que suelen proclamar el “humanismo”, normalmente no cuentan en su currículo con cursos de historia, arte o filosofía. Y cuando las escuelas médicas evalúan a los estudiantes que solicitan ingreso, generalmente lo hacen de acuerdo con las notas que han obtenido en las asignaturas de ciencias: excepcionalmente evaluarán, por ejemplo, su estado psicológico o sus fundamentos filosóficos.

Es ciertamente obligación ineludible de las instituciones educativas la formación de profesionales altamente calificados. Pero creemos que no puede obviarse, sin pagar el precio, la atención a la dimensión moral de las disciplinas. La academia debería ser capaz de conformar, a lo largo del despliegue curricular, algo equivalente a un código espiritual, que otorgara al estudiante la capacidad de aplicar con solvencia conceptos como libertad y derecho, o autoridad y disciplina. Por estas razones es imperativo el conocimiento y la aplicación actualizada de una Ética médica.

Los tiempos actuales requieren del médico un conocimiento de su entorno socioeconómico, un interés por la justicia social, por las políticas de salud que se actualizan en programas gubernamentales, en administraciones corporativas, en aseguradoras. Es decir, requieren el ejercicio de una medicina *socializada*. Lamentablemente, cuando se intenta llevar a cabo una aproximación a estos aspectos fundamentales en los cursos de medicina comunitaria o social, la mirada suele limitarse al aquí y ahora, olvidando la consideración del trasfondo histórico. De esta forma, tanto el joven educando como el médico en funciones se oponen a menudo a este tipo de acercamientos, al considerarlo justamente como una intrusión de conceptos extraños a la profesión médica; otros en cambio se incorporan a este “orden nuevo”, uniendo sus esfuerzos a los de aquellos que condenan la actitud del médico práctico por su estrechez de miras.

El estudiante, el médico y la gente en general se asombran frente a la medicina contemporánea, que se sustenta en los extraordinarios avances del conocimiento científico, en instrumentos sumamente desarrollados para el diagnóstico y en métodos terapéuticos de reconocida eficacia. No obstante, si bien la ciencia ha reducido considerablemente el grado de incertidumbre en la práctica médica, también ha propiciado cierto desencuentro entre el clínico y el enfermo: una cosa es conocer la enfermedad y otra muy distinta entender al enfermo como un todo... El hombre

enfermo constituye un enigma mayor que la enfermedad misma. Este es el que escapa a las tecnologías, al que un reduccionismo científico no interpreta a cabalidad.

La opinión general tiende a considerar la práctica médica como si siempre hubiera sido de la forma en que hoy la conocemos, o en el extremo contrario, se piensa que la ciencia actual es un fulgurante meteoro que súbitamente ha venido a eliminar la oscuridad anterior. Normalmente ni médicos ni pacientes conocen el largo proceso a través del cual la medicina ha desarrollado sus métodos y ha conformado su filosofía y su ética. Con toda seguridad sería útil situar estos fenómenos en su contexto histórico. En su *Ética* ya lo anotaba el Estagirita: “La filosofía de la ciencia sin historia es vacua; la historia de la ciencia sin filosofía es ciega. Sin embargo, la historia de la ciencia es racionalmente reconstruible”.

## Definiciones

El término *ética* procede del griego *ethos* o *ethizo*: estar acostumbrado a o ser utilizado para; significa carácter y se usa también para indicar lo correcto, lo equivocado, lo bueno o lo malo de algo. Cuando este término se usa sin adjetivos se refiere a la disciplina general o normativa, que incluye a todas las formas más especializadas o restringidas. El *Diccionario de la Lengua Inglesa Random House* define a la ética como “el cuerpo de principios morales o valores que rigen o son el distintivo de un grupo o culturas particulares [...] de acuerdo con las reglas o modelos para una práctica o conducta correcta, especialmente los modelos de una profesión”. Por su parte, el *Diccionario* de la Real Academia Española define la ética como “parte de la filosofía que trata de la moral y de las obligaciones del hombre”.

Este vocablo actualiza sentidos con algunas variaciones en los diferentes países que lo utilizan, según los diferentes caminos culturales recorridos a lo largo sus historias nacionales. En nuestro país, en el uso común *ética* es sinónimo de *moral*.

El término *moral*, del latín *moralis*, significa costumbre o formas, e igualmente califica la corrección o la incorrección. En el *Diccionario* de

la Real Academia Española, la moral se define como “perteneciente o relativo a las acciones de las personas, desde el punto de vista de la bondad o malicia [...] ciencia que trata del bien en general, y de las acciones humanas en orden a su bondad o malicia”.

Como una concepción particular de la ética, la ética médica es definida, en Duncan *et al.*, 1981, del siguiente modo: “Las obligaciones de naturaleza moral que rigen la práctica de la medicina [...] son la posesión común de los miembros de la comunidad y de la profesión médicas, esperada tanto por los médicos como por la sociedad”. Otra definición es la ética médica laica entendida en Pérez Tamayo (2002) como “el conjunto de valores, principios morales y acciones relevantes del personal responsable de la salud (médicos, enfermeras, técnicos y funcionarios) dirigidos a cumplir con los objetivos de la medicina”. La ética médica es, pues, específica: su contenido no es aplicable a otras profesiones. Debe distinguirse de la ética general y de la bioética por su restricción a problemas relacionados con la conservación de la salud, el combate a la enfermedad y la lucha contra las muertes.

Como noción cercana a la ética médica, la *bioética* se define, en García Romero (2000), como la “disciplina científica que estudia los aspectos éticos de la medicina y la biología en general, así como las relaciones del hombre con los restantes seres vivos”. La bioética incluye la ética médica, es decir, los términos no son sinónimos. Sin embargo, en el caso de la bioética aún no se cuenta con un lenguaje universal propio, y se hace necesario un esfuerzo para armonizar y unificar los conceptos y las diferentes terminologías que todavía perviven. Según la Declaración Bioética de Gijón (2000), este acuerdo es indispensable, pero deberá construirse sobre el respeto a las identidades socioculturales.

## Conceptos

Las ideas que han dado lugar a la profesión médica tienen una historia de connotaciones éticas que datan al menos del tiempo de Buda (536-483 a. C.). Este hindú fundador del budismo profesaba una filosofía religiosa más liberal que la mayoría de las otras religiones. El budismo

insistía en la necesidad del bienestar físico como requisito previo a la salud mental. La obligación ética de todos hacia el enfermo queda bien ilustrada en un famoso sermón en que decía a sus discípulos: “Hermanos, el que quiera servirme a mí, que sirva al enfermo”.

Confucio (551-479 a. C.) fundó el confucionismo en China, que es sinónimo de aprendizaje. Era un apasionado reformista y sus enseñanzas constituían un verdadero código de ética social. Aunque no era precisamente un líder en ética médica, su filosofía penetró en la medicina china. Una de las premisas básicas del confucionismo es que el médico esté mentalmente tranquilo y tenga una firme disposición al compromiso y la buena voluntad de llevar a cabo todos los esfuerzos necesarios para salvar a toda criatura viva.

Aristóteles (384-322 a. C.) en su *Ética* –también conocida como *Ética a Nicómano*, por ser este hijo del autor, y quien la divulgó tras el fallecimiento de su padre– plantea la cuestión del bien supremo o felicidad como la actividad racional del alma. Examina después qué debe entenderse por virtud ética, para a continuación definir la voluntariedad e involuntariedad de la acción, analizando sus propósitos. Todas las artes, toda las indagaciones metódicas del espíritu, lo mismo que todos nuestros actos y todas nuestras determinaciones morales tienen al parecer siempre por mira algún bien que deseamos conseguir, y por esta razón ha sido exactamente definido el bien cuando se ha dicho que es el objeto de todas nuestras aspiraciones.

Pero tengan entendido que esto no impide que haya grandes diferencias entre los fines que uno se propone. A veces estos fines son simplemente los actos mismos que se producen; otros, además de los actos, son los resultados que nacen de ellos. En todas las cosas que tienen ciertos fines que trascienden de los actos, los resultados definitivos son naturalmente más importantes que aquellos que los producen. Por otra parte, como existe una multitud de actos, de artes y de ciencias diversas, hay otros tantos fines diferentes, por ejemplo: la salud es el fin de la medicina.

Debe mencionarse también en este recuento el juramento hipocrático (circa 450 a. C.) como uno de los principales referentes de la ética médica universal. La investigación de su origen ha sido motivo de incontables libros y artículos médicos (véase Pérez Tamayo, *op. cit.*). En la

Facultad de Medicina-Veracruz de la Universidad Veracruzana, fundada en 1952, existía hasta fechas recientes la tradición de tomar el juramento hipocrático a los alumnos en el momento de su ingreso. Y según un estudio realizado en 1991, 60 de 141 escuelas de medicina en Estados Unidos incluían la toma de este juramento en sus ceremonias de graduación. Sin embargo, esta antigua práctica ha ido cayendo en desuso.

Por otro lado, es pertinente hacer mención de un ámbito cultural que ha sembrado, a lo largo de la historia y a través de diversas geografías, una influencia importante en aquellas sociedades con que ha entrado en contacto. Se trata de la cultura judía, cuya ética médica tiene sus raíces en las enseñanzas históricas del Antiguo Testamento. Las Escrituras, como se sabe, constituyen la base ética del comportamiento cotidiano del pueblo judío. Y el cristianismo, dado el contacto natural con el judaísmo del cual deriva, ha adoptado de este aspectos significativos de su orientación ética, con base en lo cual se buscaba conseguir (Monod, 1970)

... que las personas perdieran su confianza en las prácticas ocultas y mágicas y que volvieran al concepto judío inicial, según el cual la salvación se encuentra dentro de la fe y no hay una verdadera medicación sin oración [...] Nosotros somos los descendientes de esos hombres. Es de ellos sin duda que hemos heredado la exigencia de la explicación, la angustia que nos impulsa a buscar el sentido de la existencia. Angustia creadora de todos los mitos, de todas las religiones, de todas las filosofías y de la ciencia misma. No dudo por mi parte que esta imperiosa necesidad sea innata, que esté inscrita en alguna parte del lenguaje del código genético y que se desarrolle espontáneamente [...] Es tentador, para un biólogo, comparar la evolución de las ideas a la de la biosfera. Puesto que si el reino abstracto trasciende la biosfera más aún que este universo no viviente, las ideas han conservado ciertas propiedades de los organismos. Como estos, ellas tienden a perpetuar y a multiplicar su estructura; como ellos, ellas puede fusionarse, recombinarse, segregar su contenido; como ellos, en fin, ellas evolucionan, y en esta evolución, la selección sin duda alguna juega un gran papel.

## Ética médica

Thomas Percival publica en 1803 su *Ética médica* –o un código de reglas y preceptos adaptados a la conducta profesional de médicos y

cirujanos—, el cual se considera como uno de los primeros códigos de ética médica modernos, mismo que sirvió como modelo para la elaboración del Código Ético de la Asociación Médica Americana en su fundación, en 1846, el cual ha sido modificado en aproximadamente siete ocasiones. Como se anota en Dickstein *et al.* (2000): “No hay un código moral permanente. Lo que ayer era recomendable, hoy es inmoral [...] El sentido del ser es el tiempo”.

Al finalizar la Segunda Guerra Mundial, y con el significativo impulso en que se convierten los juicios de Nuremberg, se asiste a un despertar de la conciencia universal en el ámbito de la práctica médica. Surgen así incontables códigos y juramentos. Respecto a la ética y a la deontología médica, así como a la bioética, la Asociación Médica Mundial, la Organización de las Naciones Unidas, la Organización Mundial de la Salud y el Consejo de Europa han emitido alrededor de 100 documentos con recomendaciones, principios, proposiciones, declaraciones, códigos, etc., que buscan encuadrar la actividad médica de nuestros días.

En México, Pérez Tamayo (2002) ha propuesto un Código Ético Médico Laico, que enuncia así los objetivos de la medicina:

1. Preservar la salud
2. Curar, o cuando se pueda, aliviar y siempre consolar y acompañar al enfermo
3. Evitar las muertes prematuras innecesarias

De aquí se desprenden cuatro recomendaciones generales:

- a) Estudio continuo
- b) Información y docencia
- c) Investigación científica
- d) Manejo integral

Este autor considera que la ética médica debe construirse en función de la relación médico/paciente: esta es el punto de partida de todas las acciones médicas, es el eje que determina la dirección que tomarán

todas las medidas diagnósticas y todas las intervenciones terapéuticas; constituye el núcleo esencial del arte de curar.

En el siglo XXI la relación médico/paciente, en la mayoría de los casos (piénsese en la medicina socializada o en las aseguradoras médicas), se ha convertido en una “relación prestador de servicios/usuario”, es decir, un trabajador a sueldo frente a un consumidor que ha pagado previamente su producto, y que exige atención y resultados. Tal situación se da la mano con el hecho de que actualmente la especialización y el empleo de la tecnología dirigen su atención a la enfermedad, olvidando al enfermo.

En la mayoría de las inconformidades en la atención médica que se ventilan en las comisiones de arbitraje médico, subyace la falta de información y comunicación por parte del prestador del servicio médico al usuario, tanto en el ámbito institucional como en el privado, como consecuencia de una deficiente relación médico/paciente.

Para subsanar esta falla se han incluido en la Norma Oficial Mexicana del Expediente Clínico las Cartas de Consentimiento Bajo Información (C. C. B. I.), de las cuales podemos sacar las siguientes conclusiones:

1. Son un derecho del paciente, lo cual se basa en su autonomía y autodeterminación
2. Es un acto clínico cuya finalidad es tranquilizar al paciente y ayudarlo en la toma de decisiones
3. Es una exigencia ética, legal y administrativa para el médico
4. Implica la expresión por escrito cuando así lo dispone la ley

### **Principios de ética médica**

Tradicionalmente, los códigos de ética médica se han construido alrededor de ciertos principios que deben operar directamente en la práctica de la profesión, como los siguientes:

- Respeto por la autonomía del paciente
- Veracidad

- No hacer daño
- Procurar el beneficio del paciente
- Vigilar que el acceso de las facilidades médicas se haga con justicia
- Confidencialidad

Los principios éticos señalados se refieren al comportamiento del médico como ser humano; son reglas de conducta que resultan en acciones moralmente buenas y tienen la misma vigencia cuando el ser humano no está actuando como doctor: estas no pueden ni deben ser soslayadas por el hombre, cualquiera que sea su actividad profesional.

Creo conveniente traer aquí a colación un Nuevo Juramento que, en nuestra formación profesional, un inolvidable maestro, Oriol Anguera, nos enseñó. Más que juramento, una promesa. Y más que una invocación divina, un minuto de silencio que propiciara la invocación de lo que para cada cual fuera sagrado en su más sagrada intimidad, a fin de estar en condiciones de cumplir las siguientes 10 promesas:

1. No recetar de más
2. No recetar de menos
3. No operar de más
4. No operar de menos
5. Ayudar a bien nacer
6. Ayudar a bien morir
7. Ayudar a bien vivir
8. Estudiar cada trasplante personalmente
9. Decidir, sin preferencias, los tratamientos de alto costo
10. Condicionar todo mi tiempo al servicio del enfermo, sin abusar de revisiones periódicas innecesarias

## Ética médica y legislación

Los orígenes de nuestra legislación se remontan al derecho romano. En el año 533 de la era cristiana, el emperador Justiniano ordenó realizar una síntesis de los principios fundamentales de este: *Las instituciones*,

con el propósito de proveer de orientación a los juristas, al tiempo que serviría como instrumento en los ámbitos académicos. En su cuerpo se precisan las obligaciones que se derivan de los actos ilícitos. En el texto del título III, libro IV, por ejemplo, y en el campo del ejercicio de la medicina, dispone: “Si un médico, después de haber operado a tu esclavo, abandona el cuidado de su curación y el esclavo muere, hay culpa [...] la impericia se cuenta también como culpa; por ejemplo: si un médico ha muerto a tu esclavo por haberlo operado mal o por haberle administrado inoportunamente algún medicamento”.

En estas dos disposiciones están latentes los principios de la culpa y del dolo. En el primer caso se causa daño voluntariamente o por descuido: existe omisión, negligencia, imprudencia. El segundo entraña malicia, portadora de una intención insidiosa para inferir un daño. Como puede verse, en esta legislación está ya tematizándose la responsabilidad profesional del médico, de quien se espera que cuide la recuperación y restablecimiento de la salud del paciente, sin soslayar el cariz culposo de la impericia en la operación inexperta e, incluso, en la administración imprudente de algún medicamento nocivo. Estos principios persisten hasta la fecha en nuestros códigos penales.

La obligación de los encargados de legislar es promover los bienes y evitar o sancionar males y desórdenes en la sociedad; sin embargo, no es competencia del legislador civil legislar la conciencia, ni imponer su conciencia sobre la de los demás. La conciencia se concibe como una capacidad inherente al humano para juzgar sus actos a la luz de las leyes morales. No obstante, las leyes de la conciencia, aunque ante el sentido común aparecen como naturales, proceden en realidad de la costumbre. Así, si la costumbre es buena, la ley parece innecesaria.

En 1984 se publicó en el *Diario Oficial de la Federación* la Ley General de Salud, modificada en su tercera edición 2008. En su artículo 49 establece: “La Secretaría de Salud y los gobernadores de las entidades federativas, en el ámbito de sus respectivas competencias, coadyuvarán con las autoridades educativas competentes para la formación y fomento de la constitución de colegios, asociaciones y organizaciones de profesionales, técnicos y auxiliares de la salud, y estimularán su

participación en el Consejo Nacional de Salud, como instancia ética del ejercicio de las profesiones, promotoras de la superación permanente de sus miembros, así como consultoras de las autoridades sanitarias, cuando estas lo soliciten”.

En 1996 se creó la Comisión Nacional de Arbitraje Médico como instancia alternativa para la resolución de los conflictos médico/paciente, al margen de los organismos jurisdiccionales, con los objetivos de apoyar en la tutela del derecho a la protección de la salud, mejorar la calidad de la prestación de los servicios de salud y contribuir con las instancias de procuración e impartición de justicia, con elementos de análisis especializado para la correcta interpretación del acto médico.

En 1999 se instaló la Comisión de Arbitraje Médico del Estado de Veracruz como un desconcentrado de la Secretaría de Salud del Estado, con los mismos objetivos y con autonomía técnica. A la fecha existen en el país 30 comisiones de arbitraje médico, mismas que integran un organismo denominado Consejo Mexicano de Arbitraje Médico, el cual ha contribuido con la Secretaría de Salud en la elaboración de distintos documentos bajo el rubro de la ética médica como los siguientes:

*Código de bioética para el personal de salud*  
*Código de conducta para el personal de salud*  
*Carta de los derechos del paciente*  
*Carta de los derechos del médico*

En nuestra especialidad en ginecología se han generado también documentos de esta naturaleza como las *Recomendaciones sobre temas de ética en Obstetricia y Ginecología*, elaborados por el Comité para el Estudio de los Aspectos Éticos de la Reproducción Humana y Salud de la Mujer, Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (2006), o el *Código de ética. Consejo Mexicano de Ginecología* (2008).

Los comités de ética, cuya existencia es relativamente reciente a nivel hospitalario, tanto institucional como privado, así como en las Academias y Colegios Médicos, si bien pueden reflejar preocupaciones y miedos muy extendidos, no pueden, sin embargo, de ninguna manera eliminar su razón de ser.

Los diferentes documentos de esta índole que la profesión médica ha suscrito contienen pronunciamientos éticos desarrollados principalmente para beneficio del paciente. Y aún más: como miembro de esta profesión un médico debe reconocer su responsabilidad no sólo ante los pacientes, sino también ante la sociedad, ante otros profesionales de la salud y ante sí mismo.

Tales principios, vale decir, no son propiamente leyes, sino determinados estándares de comportamiento que definen los aspectos esenciales de la conducta honorable del médico. La mayor parte de los códigos éticos médicos sólo ostentan una fuerza de naturaleza moral, que deriva de su aceptación por parte de la entidad que los formula, por lo que aquellos médicos que, habiéndose comprometido a respetar sus preceptos, no lo hagan, lo único que pueden temer es un juicio moral negativo o su exclusión social del grupo correspondiente. Sin embargo, en ciertas –pocas– ocasiones, la prohibición moral de un acto coincide con su prohibición legal, por lo que al cometerlo no sólo se realiza una acción inmoral sino también un delito, que puede tener consecuencias penales, como sucede, por ejemplo, ante la ausencia de Carta de Consentimiento Bajo Información en los casos en que la N. O. M. del Expediente Clínico la señala como obligatoria. Esta es una exigencia ética, legal y administrativa. Dado lo anterior, considero que sería muy pertinente la creación de Colegios Médicos de Especialistas en nuestra entidad, para agruparlos en una Federación Estatal. De acuerdo con nuestra legislación a esta correspondería evaluar la dimensión ética en el ejercicio médico.

A lo largo de tiempos y geografías el hombre ha resistido el estatus *objetivo* de la ciencia, el cual, según Monod, equivale a afirmar que la ciencia es *amoral*, porque la ciencia no *vale* sino que *es* (postulado de objetividad de Monod, 1970). Desde hace mucho ha sido evidente que no se puede borrar de un plumazo toda una serie de tradiciones milenarias urdidas con elementos de la magia, de vitalismos y animismos. De cualquier modo, este conjunto de subjetividades parecerían constituir un “alma al universo”, un motor de éste, como alternativa a la inerte pretensión de la objetividad científica. Sin embargo, ¿qué camino seguir? ¿Qué o quién define el bien y el mal?

Conviene aquí considerar el pensamiento de Popper (1982), quien propone que no hay verdades sino *falsaciones*, y que entre falsación y falsación sólo hay conjeturas y refutaciones. Por ahí es que puede encontrarse una ética considerablemente válida: la ética del conocimiento, como lo ha puntualizado Oriol Anguera (1960): “El mundo que hemos creado es producto de nuestro pensamiento; no puede transformarse sin cambiar nuestro pensamiento [...] En este Siglo la ciencia médica viaja en un tren de alta velocidad, en la misma vía le sigue la Ética en un armón, ¿la alcanzará algún día?”

Hemos, pues, de considerar a la medicina como la más humana de las artes, la más artística de las ciencias y la más científica de las humanidades.

## Bibliografía

- ARISTÓTELES. *Ética*. Libsa, Madrid, 2001.
- BENÍTEZ, B. L. “La naturaleza de la enfermedad”, *Gaceta Médica de México*. Vol. 122, núms. 7-8, 2002.
- CAMPA, G. M. “El acto médico en el siglo XXI”, *Revista de Investigación en Ciencias de la Salud*. Vol. 2, núm. 2 (jul-dic), Universidad Veracruzana, 2007, pp. 43-48.
- DICKSTEIN E., J. Erlen y J. A. Erlen. “Ethical Principles Contained in Currently Professed Medical Oaths”, *Academia Médica*. Núm. 66, 1991.
- ENCISO-MINOR, J. E, R. de los Santos-Molina y R. Acosta-Reyes. *Ley general de salud*. 3a ed., Distribuidora Editorial Mexicana, México, 2008.
- FERNÁNDEZ DOBLADO, R. “La relación médico-paciente y otras cosas más”, *Colegio Médico Militar*. 1a ed., vol. 9, núm. 4, México, 1998.
- FUENTES AGUILAR, R. *Fundamentos filosóficos de la medicina*. Edamex, México, 1985.
- GARCÍA RAMÍREZ, S. *La responsabilidad penal del médico*. Porrúa/UNAM, México, 2000.
- GARCÍA ROMERO, H. “Responsabilidad bioética del médico”, en M. H. Fernández Varela y G. A. Valle, *Arbitraje médico. Análisis de 100 casos*. JGA Editores, México, 2000.

- LYONS, A. E. y R. J. Petrucelli II. *Historia de la medicina*. 1a ed., Doyma, S. A., España, 1980.
- MONOD, J. *Le hasard et la nécessité. Essai sur la philosophie naturelle de la biologie moderne*. Le Seuil, París, 1970.
- MORALES MORALES, R. "Esbozo del quehacer médico en la actualidad", *Revista CODAMED.VER.* Vol. 3, núm. 4, Veracruz, 2001.
- PÉREZ TAMAYO, R. *Ética médica laica*. 1a ed., FCE/El Colegio Nacional, México, 2002.



## 2. ASPECTOS HISTÓRICOS DE LA GINECOLOGÍA

*Fernando Palafox Sánchez<sup>2</sup>*

Desde que el hombre comienza a reflexionar sobre las etapas de salud y enfermedad que aquejan a la mujer y se preocupa de los fenómenos a su alrededor, lo cual inicia con la existencia de la humanidad misma, la rama de la medicina llamada ginecología surge a la luz.

Por ejemplo, en manuscritos del antiguo Egipto se registra que Avicena, un médico árabe-persa que vivió en el primer milenio de nuestra era, fue el primero en reconocer que la incontinenencia urinaria en las mujeres podía deberse a una fístula, resultante de un trabajo de parto difícil. Esto se consideraba en aquel tiempo un trastorno incurable, de modo que se recomendaba la anticoncepción como medida preventiva. Y a través del tiempo es sabido que los conocimientos de Hipócrates, Galeno y Vesalio contribuyeron en gran parte al conocimiento más profundo del estudio de la mujer.

Sin embargo, en la época del oscurantismo, durante la edad media, sabemos que la cirugía, por ejemplo, era relegada a la calidad de práctica innoble. Y solamente comenzó a ganar reconocimiento a lo largo del desarrollo de la medicina cuando los procedimientos realizados con la mano, la destreza y la audacia de un cirujano impactaron en la vida de alguna autoridad. Enfrentando sólidos obstáculos este arte y ciencia lograron, no obstante, ganar el reconocimiento social y la posibilidad de tomarse en cuenta como complemento de la práctica médica. La di-

---

<sup>2</sup> Fernando Palafox Sánchez es gineco-obstetra del Centro Estatal de Cancerología Dr. Miguel Dorantes Mesa (SESVER).

fusión de las disecciones y el surgimiento de los hospitales de caridad facilitaron la adquisición de la experiencia en el campo de la cirugía.

En 1518, Enrique VIII de Inglaterra reconoció la igualdad para el ejercicio profesional separado de médicos y cirujanos. En España, desde la llegada de los reyes católicos, el régimen del protomedicato incluía, al menos en teoría, a los cirujanos, y limitaba su ejercicio.

Por otra parte, a nuestras tierras la cirugía llega en tiempos del descubrimiento y la conquista del nuevo mundo, con el peregrinaje a las tierras novohispanas de los médicos peninsulares. Un antecedente importante es la creación en 1621, en la Universidad Real y Pontificia, de la cátedra de anatomía y cirugía, que era una materia teórica basada en láminas y, posteriormente, en 1750, se inician las disecciones en el anfiteatro del Hospital Real de Indias, que se consolida en 1770. Para la formación de cirujanos, el último de los cuatro cursos obligatorios –dos de anatomía y dos de cirugía– de la Real Escuela establecida en 1768 eran indispensables para quienes desearan serlo.

El curso de cirugía y operaciones incluía el arte obstétrico, la compostura de huesos, la destrucción de cataratas y la cura de hernias, con la obligación de examen en el promedicato. Su ejercicio estaba muy poco reconocido dada la existencia de flebotomías, algebristas, comadronas y gran cantidad de charlatanes, que se constituían en competencia de los médicos, cuyas quejas ante el protomedicato eran constantes.

Surgieron, pues, hospitales orientados a la cirugía ginecológica y obstétrica, como el del Amor de Dios y el de San Pablo, el Real de la Epifanía y nuestra Señora de los Desamparados, el de San Andrés y el de Juan de Dios, todos ellos centros donde se llevaba a cabo la práctica y la expresión quirúrgica de este tiempo, hasta llegar al hospital de Maternidad e Infancia Antiguo de Terceros, que funda la emperatriz Carlota en 1865, con base en la experiencia de la casa de partos ocultos vigente al final del virreinato.

En el siglo XIX, bajo la influencia de Claude A. Bernard, con la medicina experimental y los avances científicos y tecnológicos se inician las especialidades médicas; es decir, la ginecología y la obstetricia no existían aún como tales, aunque eran de interés por la frecuencia de la

presentación de su patología, por su importancia, por la repercusión en la vida del paciente, de la familia y de la sociedad.

La medicina, y en especial la cirugía mexicana del siglo XIX, estuvo influida por la entonces más avanzada medicina en el ámbito mundial: la medicina francesa. Además la proyección de ésta desde el inicio del siglo en las publicaciones de mayor reconocimiento, la presencia del imperio francés con la invasión a nuestro territorio y la repercusión mundial de las transformaciones napoleónicas determinan el interés de los médicos mexicanos por ir a Europa, en especial a Francia, para actualizar sus conocimientos y aprender nuevas técnicas.

### **Operaciones ginecológicas en México, 1865-1896**

La existencia de recursos materiales, la experiencia referida en la literatura internacional y la posibilidad de contar con equipo humano conocedor hacen factible en nuestros lares la realización de cirugías ginecológicas. Hagamos un recuento general.

Julio Clement reporta una ovariectomía en 1865. En 1878, Rafael Lavista y un selecto grupo de cirujanos realiza la primera histerectomía abdominal. Juan Francisco Fenelon, en 1883, reporta una suspensión uterina. En 1888, Nicolás San Juan efectúa la primera histerectomía vaginal, por lo que es considerado el padre de la ginecología mexicana. En 1899, Juan Villareal reporta la histerectomía supravaginal. En 1897, se producen publicaciones y revisiones de Alberto López Hermoso sobre las infecciones derivadas del acto quirúrgico y se inician las estadísticas de los procedimientos.

Omitimos por desconocimiento los nombres de otros grandes médicos, y culminamos el registro de este periodo de transición con el doctor Rosendo Amor, líder académico y quirúrgico del Hospital General de México en 1914, el cual lleva a cabo numerosas intervenciones quirúrgicas para el tratamiento del cáncer de cuello uterino y la propuesta de la histerectomía vaginal en prolapsos de tercer grado con plastia vaginal.

La anestesia y la asepsia fueron los dos mayores descubrimientos del siglo XIX, y mejoraron considerablemente el campo de la cirugía ginecológica.

gica. Los soporíferos habían sido utilizados durante mucho tiempo para disminuir el dolor provocado por la cirugía, pero ninguno había tenido mucho éxito. El descubrimiento de la anestesia general mediante cloroformo y éter es una de las historias más fascinantes de la medicina. Dio lugar a una nueva era en la cirugía, y el progreso posterior fue rápido.

Existe controversia acerca de quién fue el primero que utilizó el cloroformo como anestésico, pero lo cierto es que, en 1847, Simpson administró sus humos benéficos a una mujer presa de los dolores de parto. El descubrimiento del éter como anestésico general fue sin duda la contribución más grande de Norteamérica en la medicina hasta el momento. En otro campo, Horace Wells utilizaba el óxido nitroso para la extracción de piezas dentales. En la época del desarrollo de la cirugía ginecológica, a mediados y finales del siglo XIX, la muerte por sepsis era la complicación quirúrgica principal y más temida. El lavado de las manos era esporádico, los cirujanos operaban con su ropa de calle, las ligaduras se fijaban a las vestimentas externas del asistente quirúrgico, las esponjas se utilizaban, lavaban y se volvían a usar muchas veces sin esterilización y era frecuente invitar a los que observaban una operación a que examinaran el procedimiento quirúrgico con sus dedos sin lavar. El éxito de un procedimiento quirúrgico se relacionaba sobre todo con la capacidad del paciente para montar las defensas suficientes para prevenir la diseminación de la infección tisular local, que ocurría invariablemente. Con todo, la anestesia general abrió las puertas al rápido progreso de la cirugía pelviana.

Otro acontecimiento que tuvo un profundo efecto sobre el desarrollo de la cirugía fue el trabajo de Joseph Lister, quien realizó el primer tratamiento antiséptico exitoso en una herida quirúrgica en la enfermería. Real de Glasgow, en 1865, utilizó su método de esterilización, que incluía el uso de un aerosol de ácido carbónico no solamente en el campo quirúrgico para prevenir el crecimiento de las bacterias patológicas, sino también en el quirófano. Lister reconoció libremente su contribución a la antisepsia quirúrgica como una extensión de los estudios bacteriológicos originales de Louis Pasteur. El empleo de guantes de goma, por otra parte, representó un gran paso adelante en la cirugía aséptica, y su uso se acredita a Williams S. Halsted, del Johns Hopkins.

Volviendo a nuestra revisión del panorama mundial en avances ginecológicos, en 1906, Henry Hallet Dale, en Edimburgo, descubre la acción oxitócica del lóbulo posterior de la hipófisis. En el año de 1913, el inglés Watson propone, para inducir el parto, un método a base de ricino, enema jabonoso y sulfato de quinina; este método solo, y más tarde asociado al extracto del lóbulo posterior de la hipófisis, fortalecerá el papel del médico como director del parto.

En 1921, J. A. Sampson señala la importancia y la significación de la endometriosis descrita por Cullen y Von Recklinghausen: a la blenorragia se agrega otra causa importante de infertilidad femenina.

Hinselmann, en 1933, idea el colposcopio, que aumenta cien veces la imagen del cuello uterino. Con este instrumento se completa la prueba de Schiller en la prevención del cáncer uterino.

Por su parte, el médico griego nacionalizado estadounidense, George N. Papanicolaou, comunica que es posible diagnosticar el cáncer del cuello uterino mediante el estudio de la citología cervical. Este aporte le otorga a la mujer uno de los mayores beneficios obtenidos jamás.

El primer esteroide anticonceptivo se colocó a la venta en el año de 1960, como resultado de las investigaciones de John Rock y Gregory Pincus. Con ello se inicia otra revolución de inmensa repercusión social en el campo de la reproducción humana.

Michael Harrison comunica, en el año de 1990, haber practicado *in utero*, con éxito, la corrección quirúrgica de una hernia diafragmática fetal. La transición del siglo xx muestra una anestesia variada, técnicas quirúrgicas innovadoras, más flexibles, menos riesgosas y de fácil manejo, lo mismo que indicaciones cada vez más precisas y el cuidado de la integridad orgánica, buscando la restauración plástica.

La asepsia y la antisepsia, por otra parte, se transforman en una ceremonia ritualista con el uso de guantes, cubrebocas, ropa e instrumentos estériles, una disciplina rigurosa en la sala de operaciones y un control estricto en los actos operatorios. Se inicia el empleo de soluciones parenterales y la transfusión sanguínea se hace cada vez más segura. Es decir, se desarrolla la visión fisiológica de la cirugía ginecológica.

La cirugía de mínima invasión es actualmente rutinaria para los médicos expertos en ese campo, por lo que la ginecología no está exen-

ta de ella y representa una transformación de la mente, la disciplina y la incorporación de la visión fisiopatológica del cirujano, para hacer de su arte una filigrana que no se opone al funcionamiento orgánico habitual, que no pone en riesgo la vida como antes y que logra resolver la patología descubierta restaurando el funcionamiento del organismo, para reintegrar a la mujer, pilar de la familia, a una vida sana, normal y productiva.

## Bibliografía

- LEONARDO, R. A. *Historia de la ginecología*. 1a ed., Salvat, España, 1948.
- LINDE, T. E. *Ginecología quirúrgica*. 7a ed., Panamericana, Argentina, 1996.
- MURIEL J. *Hospitales de la Nueva España*. 1a ed., UNAM, México, 1990.
- RAPER, H. R. *El hombre contra el dolor*. 1a ed., Salvat, España, 1948.
- ROCK, J. *Control de la natalidad*. Seix Barral, España, 1964.
- SEOTIEN-GONZÁLEZ, J. M. *Historia de la ginecología y obstetricia en México*. 1a ed., Institución Gineco-Obstétrica Santa Teresa, México, 1986.
- SOMOLINOS D'ARDOIS, G. *Los médicos y los cirujanos en medicina novohispana. Siglo XVI. Gonzalo Aguirre Beltrán*. 1a ed., Academia Nacional de Medicina y Facultad de Medicina de la UNAM, México, 1990.
- ÚRIBE ELÍAS, R. *La invención de la mujer. Nacimiento de una escuela médica*. 1a ed., FCE, México, 2002.
- . "La cirugía mexicana en ginecología y obstetricia durante el siglo XIX", *Cirugía y cirujanos*. Vol. 75, núm. 2 (marzo-abril), Academia Mexicana de Cirugía, México, 2007, pp. 139-144.
- ZENTENO, G. "Histerectomía vaginal en los prolapsos genitales de tercer grado con plastia vaginal. Técnica del doctor Amor", *Revista Médica del Hospital General de México*. México, 1930.

### 3. LA CALIDAD EN LOS SERVICIOS DE SALUD

*Ma. del Carmen Gogeochea T.,<sup>3</sup> Patricia Pavón L.<sup>4</sup>  
y María Sobeida L. Blázquez M.<sup>5</sup>*

Las bases conceptuales y metodológicas para el análisis y evaluación de la calidad en los servicios de salud (véase el cuadro 1) se iniciaron con los trabajos del doctor Avedis Donabedian.

Éste la definió como “el logro de los mayores beneficios de la atención médica con los menores riesgos para el paciente” y propuso dos vertientes conceptuales para el análisis de la calidad. Por un lado, propone tres enfoques: 1) *estructura*: engloba todos los recursos tanto materiales como organizativos con los que cuenta una unidad de salud para proporcionar la asistencia; 2) *procesos*: comprende todo lo que los médicos y demás personal de la salud hacen por los pacientes y la habilidad con que lo hacen; 3) *resultado*: un cambio en la salud que pueda ser atribuido a la atención. Asimismo, distingue dos dimensiones íntimamente ligadas entre sí: a) *dimensión técnica*: la aplicación del conocimiento médico (y de las disciplinas relacionadas) para resolver los problemas de salud de los pacientes; b) *dimensión interpersonal*: la interacción que se da entre el profesional de la salud y el paciente al momento de proporcionar la atención (véase el cuadro 2).

---

<sup>3</sup> María del Carmen Gogeochea Trejo es doctora en Ciencias de la Salud, investigadora del Instituto de Ciencias de la Salud y profesora de la Universidad Veracruzana.

<sup>4</sup> Patricia Pavón León es doctora en Ciencias de la Salud, directora e investigadora del Instituto de Ciencias de la Salud y profesora de la Universidad Veracruzana.

<sup>5</sup> María Sobeida L. Blázquez Morales es doctora en Educación, investigadora del Instituto de Ciencias de la Salud y profesora de doctorado de la Universidad Veracruzana.

**Cuadro 1.** Gurús de la calidad

	<i>Definición de calidad</i>	<i>Aportación</i>
<i>Joseph M. Juran</i>	La adecuación al uso	Trilogía de Juran (Planeación, Control y Mejoramiento)
<i>Walter A. Shewhart</i>	La bondad de un producto	Ciclo PDCA (Planear, Hacer, Verificar y Actuar)
<i>William E. Deming</i>	El grado perceptible de uniformidad y fiabilidad a bajo costo a las necesidades del cliente	Círculo de Deming (adaptado del Ciclo PDCA) 14 puntos para la calidad 7 pecados mortales
<i>Kaoru Ishikawa</i>	Lograr que un producto sea útil, económico y siempre satisfactorio para el usuario	Diagrama causa-efecto o Diagrama de Ishikawa Siete herramientas estadísticas de la calidad Círculos de calidad
<i>Philip B. Crosby</i>	Ajustarse a las especificaciones o conformidad de ciertos requisitos	14 pasos para la mejora de la calidad Su lema: Hacerlo bien a la primera vez y conseguir cero defectos
<i>Genichi Taguchi</i>	Un diseño y planificación adecuados que reduzcan las posibles variaciones en el proceso	Función de pérdida para medir las pérdidas financieras Filosofía del control de calidad fuera de línea
<i>Armand V. Feigenbaum</i>	Control de calidad total que afecta a toda una organización e incluye la implementación de actividades de calidad orientadas al consumidor	Tres pasos hacia la calidad Los cuatro pecados capitales 19 pautas para el mejoramiento de la calidad

FUENTE: Francisco Javier Miranda González, Antonio Chamorro Mera, Sergio Rubio Lacoba, *Introducción a la gestión de la calidad*, 2007.

La calidad se encuentra implícita en todas las actividades del individuo y de la sociedad, de manera que los servicios de salud no deben ser la excepción. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la calidad de la atención como el “grado en el que los servicios de salud

prestados a personas y poblaciones aumentan la probabilidad de que se logren los resultados sanitarios deseados y son coherentes con los conocimientos profesionales del momento". La Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha recalcado la importancia de la calidad en la atención y seguridad del paciente como una cualidad esencial para conseguir los objetivos nacionales en salud, la mejora de la salud de la población y el futuro sostenible del sistema de atención en salud.

**Cuadro 2.** Matriz para evaluar y monitorear la calidad de la atención médica

	<i>Estructura</i>	<i>Proceso</i>	<i>Resultados</i>
<i>Dimensión técnica</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Instalaciones físicas</li> <li>• Equipo e instrumental</li> <li>• Recursos financieros</li> <li>• Manuales de procedimientos</li> <li>• Normas, estándares</li> <li>• Acreditación del hospital</li> <li>• Número, tipos y calificación del personal</li> <li>• Organización del personal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oportunidad de la atención</li> <li>• Adhesión a la normatividad</li> <li>• Congruencia clínico-diagnóstica-terapéutica</li> <li>• Uso de servicios en relación con las necesidades de salud</li> <li>• Aplicación de procedimientos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejoramiento de la salud</li> <li>• Ocurrencias de morbilidad e incapacidad evitables</li> <li>• Infecciones nosocomiales</li> <li>• Reingresos hospitalarios</li> <li>• Mortalidad</li> <li>• Satisfacción con los resultados de la atención</li> </ul>
<i>Dimensión interpersonal</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disponibilidad de tiempo para la atención</li> <li>• Instalaciones limpias, cómodas, ventiladas y bien iluminadas</li> <li>• Mecanismos para atención de sugerencias y quejas</li> <li>• Satisfacción de los profesionales con su ambiente de trabajo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trato que el personal proporciona a los pacientes</li> <li>• Interés, cortesía, respeto por la autonomía del paciente</li> <li>• Explicación, confianza, apoyo</li> <li>• Aceptación del paciente sin hacer juicios sobre su enfermedad y su conducta</li> <li>• Mantenimiento de privacidad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Satisfacción con el trato proporcionado</li> <li>• Comprensión de la enfermedad</li> <li>• Adhesión a las prescripciones médicas</li> </ul>

FUENTE: basado en Avedis Donabedian, 1984.

De este modo, en México, la estrategia nacional de calidad debe responder a la problemática concreta y potencial de la salud-enfermedad de los mexicanos y a la capacidad de respuesta de los servicios de salud con una visión integradora de los esfuerzos del sector salud y de la sociedad civil en su conjunto. Los esfuerzos para lograr la mejora en la prestación de los servicios de salud iniciaron en la década de los cincuenta por medio de la revisión de expedientes clínicos y la publicación y difusión del documento *Auditoría médica en el IMSS*, el cual fue retomado por otras instituciones del sector Salud para diseñar sus propios instrumentos de evaluación y programas de mejora continua, mismos que ocuparon un lugar relevante en las políticas nacionales hasta finales de los años noventa (véase el cuadro 3).

**Cuadro 3.** La calidad de la atención en México

Institucional	Auditorías médicas	IMSS	1950-1970
	Círculos de calidad Evaluación de la calidad	INPER-ISSSTE-IMSS	Década de los ochenta
	Mejora continua	SSA	1994-2000
Sectorial	Cruzada Nacional por la Calidad de los Servicios de Salud	Sector Salud	2000-2006
	Sistema Integral de Calidad en Salud SICALIDAD	Sector Salud	2006-2012
	Programa de Calidad Efectiva de los Servicios de Salud PROCESS	Sector Salud	2012-2018

FUENTE: Dirección General de Calidad y Educación en Salud, Secretaría de Salud, México.

Una de las iniciativas más importantes fue la creación, en 1996, de la Comisión Nacional de Arbitraje Médico (Conamed) como un órgano desconcentrado de la Secretaría de Salud, con el propósito de coadyuvar a mejorar la calidad en la prestación de los servicios médicos. Esta institución tiene por objeto contribuir a resolver en forma amigable y

de buena fe los conflictos suscitados entre los usuarios de los servicios médicos y los prestadores de los mismos; promueve y propicia la buena relación, el trato digno, los valores, el apego a la *lex artis* médica y la ética en la relación médico-paciente. La Conamed enfoca las presuntas faltas de calidad, identificadas a partir de las quejas presentadas por los pacientes, como consecuencia de su insatisfacción con los servicios recibidos, investiga las presuntas irregularidades y emite sus opiniones, acuerdos y laudos. Además, la Conamed ha publicado en su página electrónica una serie de recomendaciones para la realización de procesos específicos con criterios de calidad; específicamente en el área de Ginecología y Obstetricia se encuentran las siguientes: Recomendaciones para mejorar la atención médica en pacientes con miomatosis uterina; Recomendaciones para mejorar la atención obstétrica y Recomendaciones para mejorar la atención médica en el diagnóstico prenatal. En la actualidad, además de la Comisión Nacional, existen 26 comisiones estatales de arbitraje médico. El distinguido médico gineco-obstetra de la ciudad de Veracruz, Manuel de J. Campa G., fue fundador de la Comisión de Arbitraje Médico del Estado de Veracruz.

En 1999, la Secretaría de Salud asignó al Consejo de Salubridad General la responsabilidad de la instrumentación del Programa Nacional de Certificación de Hospitales, con el fin de apoyar en la mejora de la calidad en el Sistema Nacional de Salud. Dicho programa originalmente incluyó únicamente hospitales; posteriormente se extendió a unidades médicas ambulatorias, hospitales psiquiátricos, y unidades de rehabilitación y hemodiálisis. En 2007 se acordó cambiar el nombre a Sistema Nacional de Certificación de Establecimientos de Atención Médica y se reestructuró, fortaleció y actualizó conforme a los estándares de la Joint Commission International, para convertirlo en el estándar nacional de calidad en salud y ser competitivo internacionalmente. En este contexto, mediante la certificación, el Consejo de Salubridad General reconoce a los establecimientos de atención médica que participan de manera voluntaria y cumplen los estándares necesarios para brindar servicios con buena calidad en atención médica y seguridad a los pacientes.

No obstante, fue hasta finales de 2001 que la calidad se integró como un objetivo primordial en el Sector Salud y como una política pública perma-

nente; su institucionalización se logra a través del Programa de la Cruzada Nacional por la Calidad de los Servicios de Salud, con un ámbito de aplicación desde los centros de primer nivel de atención hasta los hospitales de alta complejidad. El objetivo de la Cruzada fue elevar la calidad de los servicios de salud y llevarla a niveles aceptables en todo el país claramente percibidos por la población, *a través del trato digno al usuario, atención médica efectiva, eficiente, ética y segura, con el fin de elevar la satisfacción de los usuarios y atender sus expectativas*. Entre los principales resultados de la Cruzada se encuentran el Código de conducta del personal de salud, el Código de Ética para las enfermeras y enfermeros, la Carta de los Derechos de los pacientes, la Carta de los Derechos de los médicos, entre otros. Asimismo, se creó el Premio Nacional de Calidad, se instalaron los Comités Estatales de Calidad, la monitorización de los resultados a través del Sistema INDICA y se impulsó la participación ciudadana mediante grupos comunitarios constituidos como Avaless Ciudadanos.

Los resultados de la Cruzada sirvieron de fundamento para dar continuidad a la política de calidad en el Sistema Nacional de Salud (SNS); en el sexenio 2007-2012 se estableció el Programa Sistema Integral de Calidad en Salud (SICALIDAD), cuyo objetivo fue implantar un sistema integral de calidad en salud situando la calidad en la agenda permanente del SNS. El Programa SICALIDAD se planteó con un enfoque integral de tres dimensiones y su estructura se basó (con alguna adaptación) en las tres dimensiones propuestas por Donabedian (véase el cuadro 4).

Con el fin de dirigir las estrategias para impactar el nivel de calidad de los servicios de salud en todos sus ámbitos, en cada una de estas dimensiones se definieron diversos proyectos que incorporaron lo más novedoso en cuanto a la medición y la mejora de la cultura de calidad y seguridad del paciente, así como el desarrollo de sistemas de notificación y eventos adversos en salud, mismos que se muestran en el cuadro 5.

Actualmente, en el sexenio 2012-2018 se ha desarrollado el Programa de Calidad Efectiva de los Servicios de Salud (PROCESS), que considera un proceso multinivel centrado en el paciente, enfocado en la obtención de resultados en salud. El objetivo general del PROCESS es fortalecer el acceso efectivo a los servicios de salud por medio de mecanismos que impulsen la mejora de la calidad y la seguridad del paciente, con la participación

de recursos humanos formados y capacitados en salud, aplicando la normatividad y el seguimiento de procesos. Asimismo, se plantearon cuatro objetivos específicos y, en cada uno de ellos, diferentes líneas de acción, retomando algunos de los proyectos planteados en el Programa SICALIDAD.

**Cuadro 4.** Estructura del Programa SICALIDAD

<i>Dimensión</i>	<i>Propósito</i>
A. Calidad técnica y seguridad del paciente	Contribuir a lograr la calidad técnica y seguridad del paciente en los establecimientos de atención, mediante acciones de reducción de eventos adversos y mediante la Medicina basada en la evidencia.
B. Calidad percibida	Promover el empoderamiento de la calidad, tanto en los directivos de los establecimientos de salud como en los usuarios y profesionales de la salud, ya que se parte del supuesto de que no basta la acción de estos últimos para conseguir los objetivos de calidad.
C. Calidad en la gestión de servicios de salud e institucionalización de la calidad	Conducir, bajo la rectoría de la Secretaría de Salud, transformaciones en la calidad de la gestión y organización de los servicios de salud.

FUENTE: Secretaría de Salud. Programa SICALIDAD.

**Cuadro 5.** Proyectos de SICALIDAD

- |      |                                                                                         |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.   | CALIDAD PERCIBIDA                                                                       |
| 1.1. | Construir ciudadanía en salud: Aval ciudadano                                           |
| 1.2. | Percepción de los profesionales de la salud. Caminando con los trabajadores de la salud |
| 2.   | CALIDAD TÉCNICA Y SEGURIDAD DEL PACIENTE                                                |
| 2.1. | Seguridad del paciente                                                                  |
| 2.2. | Prevención y Reducción de la Infección Nosocomial (PREREIN)                             |

*(Concluye)*

- 2.3. Expediente Clínico Integrado y de Calidad (ECIC)
  - 2.4. Calidad en la Atención Materna
  - 2.5. Cuidados Paliativos (PALIAR)
  - 2.6. Uso Racional de Medicamentos (URM)
  - 2.7. Servicios de Urgencias que Mejoran la Atención y Resolución (SUMAR)
  - 2.8. Medicina Basada en la Evidencia: difusión de Guías de Práctica Clínicas (MBE-GPC)
  - 2.9. Plan de Cuidados de Enfermería (PLACE)
  - 2.10. Calidad en la Atención Odontológica (CAO)
  - 2.11. Programa de Atención Domiciliaria (PAD)
  3. CALIDAD EN LA GESTIÓN DE LOS SERVICIOS DE SALUD. INSTITUCIONALIZACIÓN DE LA CALIDAD
  - 3.1. Acreditación y Garantía de Calidad
  - 3.2. INDICAS. Sistema Nacional de Indicadores de Calidad en Salud
  - 3.3. Comité Nacional por la Calidad en Salud (CONACAS)
  - 3.4. Comités Estatales de Calidad en Salud (CECAS)
  - 3.5. Gestores de Calidad en Atención Primaria y Hospitales
  - 3.6. Creación y fortalecimiento de los Comités de Calidad y Seguridad del Paciente (COCASEP) en Hospitales y Atención Primaria
  - 3.7. Componente de calidad en Convenios de Gestión del SPSS
  - 3.8. Modelo de Gestión para la Calidad Total
  - 3.9. Currícula de Calidad en la formación de los profesionales
  - 3.10. Vinculación a SICALIDAD del programa de estímulos a la calidad del desempeño del personal de salud
  4. PROYECTOS DE APOYO Y RECONOCIMIENTO
  - 4.1. Capacitación en Calidad
  - 4.2. Compromisos de Calidad en Acuerdos de Gestión
  - 4.3. Premio Nacional de Calidad y Premio a la Innovación en Calidad en Salud
  - 4.4. Foro Nacional e Internacional de Calidad en Salud
  - 4.5. Reuniones nacionales de SICALIDAD
  - 4.6. Red SICALIDAD: Boletín
  - 4.7. Instrucciones SICALIDAD
- 

Fuente: Secretaría de Salud. Programa SICALIDAD.

## **Programa Aval Ciudadano**

Este programa consiste en la experiencia de participación de grupos organizados de la sociedad civil, Organizaciones No Gubernamentales (ONG), Centros Académicos y otras instituciones en la evaluación de los componentes de calidad percibida para ayudar a mejorar el trato digno en los servicios de salud que se brindan a los usuarios.

Tiene el propósito de ser un enlace entre las instituciones y los usuarios de los servicios de salud, a través de la creación de un espacio democrático donde las organizaciones de la sociedad civil puedan mostrar su voz y su opinión respecto a la calidad percibida de la atención. Los objetivos planteados son: Identificación de necesidades y expectativas de mejoras de calidad de los servicios de salud, generar transparencia en la información y resultados en materia de trato digno, participar con autoridades y personal de salud en la toma de decisiones y contribuir a mejorar la confianza del paciente y de la ciudadanía en las instituciones de salud.

Las personas que participan como Aval Ciudadano pueden ser:

- Integrantes de las organizaciones, centros y asociaciones profesionales en las zonas urbanas o ciudadanos a título individual en las comunidades rurales
- Mayores de 18 años
- Con honorabilidad reconocida
- No ser servidores públicos o directivos de los servicios de salud
- Deben contar con conocimientos que permitan desempeñar su tarea
- Personas que garanticen una participación activa y un compromiso a favor de la calidad en las unidades de salud

## **Programa Seguridad del Paciente**

La seguridad del paciente es considerada un tema de salud pública. En todo el mundo, la prestación de atención sanitaria se enfrenta al desafío de una amplia gama de problemas de seguridad. Se estima que en los

países desarrollados, hasta uno de cada 10 pacientes sufre algún tipo de daño (errores o eventos adversos) durante su estancia en el hospital.

La seguridad del paciente se define como el conjunto de acciones interrelacionadas que tienen como objetivo prevenir y reducir los eventos adversos, que implican un daño al paciente como resultado de la atención médica que recibe. Constituye una actividad compleja, ya que en ella se conjugan aspectos inherentes al sistema de salud y a las acciones humanas. Los errores y los eventos adversos pueden ser el resultado de varios factores en distintos niveles dentro de la atención a la salud –a nivel de una institución o de un sistema de atención médica (estructuras o procesos)– o en el punto de intervención entre pacientes y profesionales.

La seguridad de la atención en salud es un proceso que se centra en el conocimiento de los riesgos de efectos adversos, la eliminación de los riesgos innecesarios y la prevención de aquellos eventos que son evitables a partir de intervenciones basadas en evidencia científica con demostrada efectividad.

En octubre de 2004, la Organización Mundial de la Salud (OMS) puso en marcha la Alianza Mundial por la Seguridad del Paciente, en respuesta a la Resolución 55.18 de la Asamblea Mundial de la Salud, en la que se instaba a la OMS y a los Estados miembros a prestar la mayor atención posible al problema de la seguridad de los pacientes.

En México, como parte del apoyo a las iniciativas de seguridad del paciente promovidas por la OMS, se reconoce desde 2007 la seguridad del paciente como un componente fundamental de la mejora de la calidad en los servicios de salud, establecido en el Plan Nacional de Desarrollo 2013-2018 y en el Programa Sectorial de Salud del mismo periodo.

El Programa Nacional de Seguridad del Paciente tiene como objetivo implantar medidas de prevención de eventos adversos, para garantizar la Seguridad del Paciente en las unidades del Sector Salud. En dicho programa se incluyeron 10 estrategias de acuerdo con el Programa Internacional de Seguridad del Paciente auspiciado por la OMS-OPS:

1. Fomentar la cultura de Seguridad del Paciente
2. Hacer corresponsable al paciente de su seguridad en el proceso de atención

3. Promover la atención basada en evidencias
4. Identificar correctamente a los pacientes
5. Contribuir al uso racional y seguridad de los medicamentos
6. Favorecer los cuidados seguros
7. Prevenir y reducir la infección asociada a la atención
8. Mejorar la seguridad de la cirugía
9. Propiciar la comunicación efectiva con los pacientes y entre los profesionales de la salud
10. Promover la seguridad del equipo de salud

Mediante dichas estrategias, se han implementado diversas acciones para prevenir y reducir los problemas relacionados con: la administración de medicamentos, la identificación del paciente, cirugía en sitio incorrecto, caída del paciente, comunicación adecuada con el paciente y con el equipo de salud, uso y apego a protocolos y guías diagnósticas, prevención de las infecciones nosocomiales, importancia del factor humano en los eventos adversos, cambio de la cultura organizacional y corresponsabilidad del paciente en su atención. Asimismo se diseñó una Guía de Gestión de Riesgos, con el fin de apoyar a los integrantes de los Comités de Calidad y Seguridad del Paciente en el análisis de los incidentes que provocan daño a los pacientes (eventos adversos).

### **Guías de Práctica Clínica (GPC)**

Cada año los responsables y prestadores de los servicios de salud tienen que tomar múltiples decisiones relacionadas con la práctica clínica, así como con la gestión de los servicios de atención médica y de salud pública. Muchas de estas decisiones son incorrectas, arbitrarias, variables, no sustentadas científicamente. La toma de decisiones debe ser basada en evidencias científicas.

La filosofía y la metodología de la atención a la salud basada en evidencias han permitido a los profesionales sustentar sus decisiones en la investigación científica disponible, con el fin de mejorar la calidad de

la atención médica, obtener los mayores beneficios y reducir los daños a los pacientes.

Las Guías de Práctica Clínica son documentos técnicos desarrollados de forma sistemática por un grupo de expertos, mismas que resumen la mejor evidencia científica disponible sobre la efectividad de las intervenciones utilizadas en el manejo de una patología; ahí se emiten recomendaciones concretas para apoyar la toma de decisiones de médicos y pacientes acerca de los cuidados de salud. Son una herramienta de consulta para el personal de salud, útil para la toma de decisiones acertadas y para disminuir la variabilidad en el diagnóstico y el tratamiento.

En 2008, la Secretaría de Salud emitió el acuerdo en el que se constituyó el Comité Nacional de Guías de Práctica Clínica, con la participación de las instituciones de salud en México, integrando al sector social, público y privado, academias nacionales y asociaciones de escuelas y facultades de Medicina; y se determinó que las GPC sean usadas en el Sistema Nacional de Salud como referentes para incrementar la calidad y reducir la variabilidad del diagnóstico y del tratamiento en los procesos de atención médica.

Las Guías de Práctica Clínica se pueden consultar en el Catálogo Maestro publicado en el sitio del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC). Existen 642 GPC donde cada una se integra por dos documentos: *a*) Evidencias y Recomendaciones, con datos estadísticos, epidemiológicos y clínicos; el tema es abordado en forma minuciosa, completa, en lenguaje claro y accesible; y *b*) Guía de Referencia Rápida, en el cual las recomendaciones se presentan en forma de algoritmos con las posibles decisiones, permitiendo identificar fácilmente las acciones para la mejor atención. En el área de Ginecología y Obstetricia existen 77 Guías de Práctica Clínica.

## **Normas Oficiales Mexicanas (NOM)**

El papel que juegan los profesionales de la salud es de suma importancia, ya que están en contacto directo con el usuario sano o enfermo, por lo que es necesario que el personal esté actualizado en cuanto a los

conocimientos técnicos y científicos; además, debe conocer las implicaciones legales en las que puede incurrir al ejecutar su trabajo.

La Normalización es el proceso mediante el cual se regulan las actividades desempeñadas por los diferentes sectores, entre ellos, el sector salud. La regulación en el sector salud se ha conformado a través de las Normas Oficiales Mexicanas (NOM por sus siglas), definidas como regulaciones técnicas de observancia obligatoria, expedidas por las dependencias competentes, las cuales se sustentan en un marco jurídico conformado por la Ley General de Salud y sus reglamentos.

Una de las facultades que tiene la Secretaría de Salud es la de elaborar Normas Oficiales Mexicanas en las materias que integran la salubridad general. Esta atribución es fundamental porque por medio de una NOM se establecen los requisitos mínimos y las condiciones básicas que deben observar todos los prestadores de servicios de salud para otorgarlos con calidad, oportunidad y eficiencia. Una vez elaboradas, las NOM se publican en el *Diario Oficial de la Federación*.

Las Normas Oficiales Mexicanas son de orden general, de carácter obligatorio y de aplicación en los sectores público y privado en todo el país, y es responsabilidad de la Secretaría de Salud la vigilancia de su cumplimiento.

No obstante, es importante señalar que en la elaboración de la Norma se consideran diversos factores como los avances científicos y tecnológicos, así como los requerimientos sociales en materia de salud, por lo que actualmente se ha buscado pasar del paradigma tradicional de control y vigilancia a otro que incorpora nuevos conceptos de regulación y fomento sanitarios, al ampliar y precisar la base jurídica, dotándolos de bases científicas y de procedimientos técnicos y administrativos modernos, racionales y eficientes, orientados a reforzar, mejorar y fortalecer la calidad de los servicios.

### **Modelo de Evaluación del Expediente Clínico (MECIC)**

El expediente clínico es un documento médico legal que permite disponer de un registro organizado del proceso salud-enfermedad; reúne

un conjunto de documentos que identifican al usuario de los servicios de salud.

Tomando en cuenta que el cumplimiento adecuado en la integración y llenado del expediente clínico es un reflejo de la calidad de las instituciones de salud, se implementó el MECIC como una herramienta para garantizar la calidad de la documentación médica y de enfermería, realizando una revisión periódica de la calidad del expediente clínico por parte de profesionales de la salud, utilizando una metodología de evaluación.

El MECIC es un instrumento con un formato de cédula en Excel, diseñado para evaluar la calidad de los registros en el expediente clínico y ayudar en la identificación de áreas de oportunidad y puntos críticos que afectan la calidad, con la finalidad de implementar acciones a favor de la mejora continua y de lograr un Expediente Clínico Integrado y de Calidad.

Para su elaboración se realizó una revisión de los documentos de evaluación de calidad en el expediente clínico aplicado por diferentes instituciones y establecimientos médicos y del marco normativo actual, en especial la NOM-168-SSA-1998 y otras normas concordantes de aplicación. De manera especial, se consideró la última revisión del Manual del Proceso para la Certificación de Hospitales del Consejo de Salubridad General.

Los dominios considerados para la evaluación y revisión de la calidad del expediente clínico y el área de archivo en el MECIC son los siguientes:

1. Custodia, conservación y archivo del expediente clínico
2. Integración del expediente clínico
3. Calidad de los registros y cumplimiento normativo
  - a) Historia clínica
  - b) Notas médicas
    - Nota de urgencias
    - Nota de evolución
    - Nota de referencia / traslado
    - Nota de interconsulta

- Nota preoperatoria
- Nota preanestésica
- Nota postoperatoria
- Nota postanestésica
- c) Nota de egreso
- d) Hojas de enfermería
- e) Servicios auxiliares de diagnóstico y tratamiento
- f) Registro de la transfusión de unidades de sangre o de sus componentes
- g) Trabajo social
- h) Carta de consentimiento bajo información
- i) Hoja de egreso voluntario
- j) Hoja de notificación al Ministerio Público
- k) Nota de defunción y de muerte fetal
- l) Análisis clínico

Por último, es importante resaltar que cada programa debe tener una continuidad y debe ser evaluado, con el fin de que los resultados se reflejen en una mejora en el proceso de atención al usuario de los servicios de salud, que coadyuven a resolver los principales problemas de salud en la población mexicana como la diabetes, la hipertensión arterial, el cáncer, las enfermedades transmisibles, así como las muertes maternas e infantiles, entre otros. Para tal fin, es necesario generar una actitud de compromiso por parte del profesional y de las instituciones de salud, para otorgar una atención con oportunidad, competencia profesional, seguridad y calidez, en beneficio de la sociedad que demanda cada vez más servicios de salud con calidad.

## **Bibliografía**

- AGUIRRE-GAS, H. "Administración de la calidad de la atención médica", *Revista Médica IMSS*. 35 (4), 1997, pp. 257-264.
- ALCÁNTARA BALDERAS, M. A. (coord). *La calidad de la atención a la salud en México a través de sus instituciones: 12 años de experiencia*. Secretaría de Salud, Sub-

- secretaría de Integración y Desarrollo del Sector Salud, Dirección General de Calidad y Educación en Salud (DGCEs), México, DF, 2012.
- CENTRO NACIONAL DE EXCELENCIA TECNOLÓGICA EN SALUD (CENETEC). *Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica*. Consultado el 2 de octubre de 2014, disponible en: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/catalogoMaestroGPC.html>.
- COMISIÓN NACIONAL DE ARBITRAJE MÉDICO. *Información sobre la Conamed para los profesionales de la salud*. México, consultado el 2 de octubre de 2014, disponible en: [http://www.conamed.gob.mx/prof\\_salud/pdf/funciones.pdf](http://www.conamed.gob.mx/prof_salud/pdf/funciones.pdf).
- CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL. *Manual del proceso para la Certificación de Hospitales 2012*. México, consultado el 2 de octubre de 2014, disponible en: [http://www.csg.gob.mx/descargas/pdfs/certificacion/estandares/Manual2012\\_Hospitales.pdf](http://www.csg.gob.mx/descargas/pdfs/certificacion/estandares/Manual2012_Hospitales.pdf).
- DIRECCIÓN GENERAL DE CALIDAD Y EDUCACIÓN EN SALUD. *Aval Ciudadano*. Secretaría de Salud, México, consultado el 2 de octubre de 2014, disponible en: [http://www.calidad.salud.gob.mx/site/calidad/dmp-ac\\_00.html#](http://www.calidad.salud.gob.mx/site/calidad/dmp-ac_00.html#).
- DIRECCIÓN GENERAL DE CALIDAD Y EDUCACIÓN EN SALUD. *Seguridad del paciente*. Secretaría de Salud, México, consultado el 2 de octubre de 2014, disponible en: [www.calidad.salud.gob.mx/site/calidad/dsp-sp\\_00.html](http://www.calidad.salud.gob.mx/site/calidad/dsp-sp_00.html).
- DIRECCIÓN GENERAL DE CALIDAD Y EDUCACIÓN EN SALUD. *Guías de Práctica Clínica*. Secretaría de Salud, México, consultado el 2 de octubre de 2014, disponible en: [http://www.calidad.salud.gob.mx/site/calidad/dec-gpc\\_00.html](http://www.calidad.salud.gob.mx/site/calidad/dec-gpc_00.html).
- DIRECCIÓN GENERAL DE CALIDAD Y EDUCACIÓN EN SALUD. *Instrucción 187/2009. Modelo de Evaluación del Expediente Clínico Integrado y de Calidad* (MECIC). Comité de Calidad y Seguridad del Paciente (COCASEP), Secretaría de Salud, México, 2009.
- DONABEIDAN, A. "La calidad de la atención médica. Definición y métodos de evaluación", *La Prensa Médica Mexicana*. México, DF, 1984.
- MIRANDA-GONZÁLEZ, F. J., A. Chamorro-Mera y S. Rubio-Lacoba. *Introducción a la gestión de la calidad*. Delta Publicaciones Universitarias, Madrid, 2007.
- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. *Alianza Mundial para la Seguridad del Paciente. La Investigación en Seguridad del Paciente. Mayor conocimiento para una atención más segura*. Ginebra, 2008.

- SECRETARÍA DE SALUD. *Programa de acción: Estrategia para la Difusión e Implantación de las Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud*. Comité Nacional de Guías de Práctica Clínica, México, 2012.
- SECRETARÍA DE SALUD. *Programa de acción específico 2007-2012. Sistema Integral de Calidad en Salud (SICALIDAD)*, México, DF, 2007.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION, WORLD ALLIANCE FOR PATIENT SAFETY. *Report on the Web-Based Modified Delphi Survey of the International Classification for Patient Safety*. Ginebra, Suiza, 2007.



## 4. MEDICINA BASADA EN EVIDENCIA Y METODOLOGÍAS DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD

*Gaudencio Gutiérrez A.<sup>6</sup> y Sealtiel Armenta A.<sup>7</sup>*

La medicina basada en evidencias (MBE) debe concebirse como la integración de la mejor evidencia científica, la experiencia del clínico y, principalmente, las características del paciente, para tomar las decisiones clínicas. Existen tres niveles en el hacer y el usar en la MBE: el primero comprende al investigador que genera el conocimiento (la evidencia científica); el segundo consiste en buscar, identificar y sintetizar la evidencia científica actualizada en determinado tópico, y en poner a disposición de los clínicos la mejor evidencia científica. Podemos ejemplificar este nivel con los grupos que integran y formulan las Guías de Práctica Clínica (GPC); y el tercer nivel se relaciona con el clínico: quien tiene acceso a la evidencia científica conoce la evidencia y la usa al tomar sus decisiones frente al paciente.

Enfocándonos en este último nivel, y al tratar sobre la implementación de la MBE, es necesario considerar los siguientes principios básicos: establecer un problema de investigación, buscando información científica confiable; manejar los diseños epidemiológicos; analizar la información y conocer la gradación de la evidencias científicas. En este contexto, a lo largo de este capítulo, se exponen las herramientas básicas para realizar MBE, orientadas principalmente a estudiantes de licenciatura y de posgrado.

---

<sup>6</sup> Gaudencio Gutiérrez Alba es doctor en Salud Pública e investigador del Instituto de Ciencias de la Salud en la Universidad Veracruzana.

<sup>7</sup> Sealtiel Armenta Arellano es maestro en Sistemas de Salud e investigador del Instituto de Ciencias de la Salud en la Universidad Veracruzana.

## Medicina basada en evidencias en la solución de necesidades en salud

Actualmente los sistemas de salud tienen el problema de la heterogeneidad en la calidad al prestar servicios de salud. El origen de esta problemática es multicausal; en éste se destacan la gran cantidad de información disponible para tomar decisiones, la falta de actualización de los clínicos y el desarrollo creciente de nuevas tecnologías; entre otros. En particular, podemos ejemplificar el problema en el área de ginecología y obstetricia, por medio del porcentaje de embarazos que terminan en cesárea. En este tema cabe hacer mención del reporte de desempeño institucional emitido por la Secretaría de Salud referido al año 2009, donde se comparan las tres principales instituciones públicas de México, y donde se evidencia que en el ISSSTE 61% de los embarazos termina en cesárea; en el IMSS, 51% y en la SSA, 33%. Si estos resultados son analizados desde lo establecido en la NOM-007 (el índice de embarazos terminados en cesárea debe oscilar entre 15% y 20%), identificamos gran variabilidad clínica institucional. Estas decisiones en este tema tienen efectos negativos en la salud de la madre y en la del producto, así como en el interior de cada institución, con un mayor gasto. A esto se adicionan las posibles complicaciones en el binomio madre-hijo, más días de estancias hospitalarias, mayor consumo de recursos por la cesárea (frente al parto normal), entre otros.

Otro ejemplo es el uso indiscriminado de la terapia hormonal de remplazo en mujeres con menopausia, que por décadas fue ampliamente recomendado por algunas empresas farmacéuticas y cuyo sustento eran algunos resultados inconsistentes. Dichos fármacos, efectivamente, mejoran los síntomas propios de la menopausia; sin embargo, ensayos clínicos aleatorios (ECA) recientes demostraron que estos medicamentos pueden aumentar el riesgo cardiovascular, la presencia de cáncer de mama y otras enfermedades más graves que los propios bochornos o la osteoporosis. Por lo tanto, en la toma de decisiones es importante tener presente tanto los beneficios como los potenciales riesgos.

Lo anteriormente expuesto demuestra que, cuando se toman decisiones clínicas, pueden existir factores que incidan perniciosamente en la decisión tomada y prescrita al paciente. Tal es el caso de la falta de

evidencia científica ante la presencia de nuevas enfermedades (influenza H1N1, gripe aviar y el ébola), acceso a información de baja calidad y poco confiable, o bien, conflictos de interés en cuanto a las empresas farmacéuticas, entre otros.

Por esto es señaladamente importante basar las decisiones en la mejor evidencia científica, en aras de una mejor calidad de la atención, y rebasar la toma de decisiones sustentadas en la experiencia individual, en los propios intereses del médico o en las inquietudes de los pacientes o familiares. Una atención de calidad requiere integrar estos componentes anteponiendo criterios de eficiencia y eficacia. Recordemos que, en salud, las necesidades siempre serán infinitas y los recursos finitos. Por este motivo, los recursos escasos deben ser utilizados con eficiencia y, sobre todo, considerando la seguridad de los pacientes.

### **Definiciones y componentes de la medicina basada en evidencias**

La MBE se ha definido como la utilización concienzuda, juiciosa y explícita de las mejores pruebas disponibles en la toma de decisiones sobre el cuidado de los pacientes, lo cual implica conceptualizar a la MBE bajo un enfoque holístico de la práctica médica. Para ello es necesario integrar en la toma de decisiones los siguientes tres componentes:

- la experiencia clínica, que implica la capacidad de utilizar los conocimientos; la maestría, pericia y habilidad clínica para identificar en un paciente su estado de salud o enfermedad
- la mejor evidencia científica actualizada, resultado de la investigación científica confiable, cuyas virtudes deben ser la rigurosidad metodológica, la ética, la eficiencia, la eficacia, la efectividad de los resultados y la seguridad del paciente, que puede estar enfocada en aspectos preventivos, diagnósticos, tratamientos y rehabilitación
- el paciente, incluyendo los aspectos biológicos y sus determinantes sociales.

En la medida en que el personal de salud tome sus decisiones integrando los tres componentes (véase el esquema 1), se acercará a integrar a su práctica cotidiana la MBE. Sin duda, los efectos positivos serán la actualización del personal de salud, la disminución de la variabilidad clínica, el ahorro de recursos económicos y, lo más importante, se contará con mejores resultados en la salud de la población.



**Esquema 1.** Componentes y pasos de la MBE

FUENTE: elaboración propia.

## Pasos para hacer MBE

### *Problema clínico*

En la parte más externa del esquema 1 se formulan los pasos para hacer MBE. En el número 1 se ubica la identificación del problema clínico que se desea abordar. Imaginemos un paciente que va a visitarlo a su con-

sultorio, el cual puede presentar un abanico de necesidades en salud desde aspectos preventivos hasta de rehabilitación y pronóstico.

### *Preguntas pico*

El segundo paso es la transformación en pregunta del problema identificado en el paso anterior. Para estructurar la pregunta se puede utilizar el acrónimo PICO. La letra P representa al paciente (población o problema) con sus características de sexo, edad y problema clínico; la letra I debe representar la intervención y puede comprender medicamentos, solicitud de estudios de laboratorio o de gabinete, o evento quirúrgico del que se desea conocer sus efectos, efectividad, eficiencia o eficacia; la letra C debe presentar la otra intervención a comparar; finalmente la O hace referencia a los resultados (*outcome* en inglés) que se desean alcanzar con las intervenciones que estamos comparando (curación, tratamiento, erradicación, control, diagnóstico, etc.).

A continuación, un ejemplo para el ámbito de ginecología:

P: Femenina de 35 años de edad con cáncer de ovario

I: Cirugía

C: Quimioterapia

O: Erradicación del cáncer

### *Búsqueda de la evidencia*

El paso 3 corresponde a la búsqueda de la evidencia con la cual daremos respuesta a la pregunta construida en el paso 2. El objetivo de la búsqueda es recuperar la mayor cantidad de información relevante, precisa, exhaustiva, accesible, y evitar los sesgos de selección de la misma. En ocasiones es necesario realizar un protocolo de búsqueda con la intención de permitir su reproducibilidad.

Para este proceso es necesario tener claro qué es lo que debemos buscar; por tal motivo, debemos tomar en cuenta la pregunta PICO y los

aspectos esenciales de ésta (para el ejemplo establecido previamente es: Cáncer de ovario, cirugía y quimioterapia). Una vez puestos en claro esos elementos, ahora es importante familiarizarse con herramientas esenciales en la recuperación de la evidencia científica. La primera herramienta que debe conocerse son los *buscadores* o *vocabulario controlado* empleado en las bases de datos para organizar y clasificar la información. Este vocabulario contiene definiciones, referencias cruzadas con la temática, sinónimos y una lista de términos estrechamente relacionados. El uso de estas herramientas permite utilizar terminología única y sistemática, y permite realizar una búsqueda más eficaz, al arrojar información más específica, jerárquica y amplia.

Los más conocidos buscadores (también llamados *tesauros*) son: el Medical Subject Headings o MESH, diseñado por la National Library of Medicine de Estados Unidos, que emplea Medline, y el denominado Descriptores en Ciencias de la Salud (DECS), desarrollado a partir del MESH por el Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud (BIREME), que es empleado para buscar información en las bases de datos de la Biblioteca Virtual en Salud (BVS).

La segunda herramienta que debe conocer el estudiante son las bases de datos. Para fines didácticos y de síntesis, se presenta la descripción y los enlaces de las bases de datos de Medline, BVS y las relacionadas con Guías de Práctica Clínica.

PudMed fue desarrollada por la National Center for Biotechnology Information (NCBI), que permite el acceso a la base de datos bibliográficos de Medline, la más importante de NCBI. En esta base de datos puede encontrarse información de los tópicos relacionados con medicina, oncología, enfermería, salud pública, odontología, veterinaria, entre otras. El enlace a la página de PudMed es: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/> Una vez en la página principal, existen algunas opciones de búsqueda, para lo cual recomendamos iniciar la búsqueda con el MESH; es necesario traducir las palabras al inglés (para nuestro ejemplo de pregunta PICO: cancer of ovary, surgery AND chemotherapy); después debe colocarse las palabras en inglés en el buscador y cotejar con los MESH; una vez identificados los MESH, cambiar el buscador de MESH por PubMed, el cual, además, ofrece el uso de límites (LIMITS), permitiendo

así restringir la búsqueda para las variables de edad, tipo de publicaciones, disponibilidad de los textos, determinar el periodo cronológico de búsqueda, género, idioma, autor, entre otros. Una vez hecha la selección del MESH y establecidos los límites, debe realizarse la búsqueda (*search*). Los resultados o *links* pueden ofrecer los textos completos, el resumen (*abstract*), pueden ofrecerse de manera gratuita o no, entre otros resultados.

La base de datos de Bireme (enlace: <http://regional.bvsalud.org/php/index.php?lang=es>) permite tener acceso a bases de datos de LILACS y, por lo tanto, acceso a la más importante literatura científica en salud de América Latina y del Caribe, a Medline, a la Biblioteca Cochrane. Recomendamos identificar los DECS de los términos que estamos buscando; una vez identificados, debe efectuarse la búsqueda. El portal también da la oportunidad al usuario de establecer filtros para limitar a: textos completos, el banco de datos, tipo de diseño del estudio, límite (humanos, edad, etc.), región, idioma, año, entre otros.

Las GPC resumen la mejor evidencia científica actualizada. En México, en años recientes, ha existido un gran interés por parte de las autoridades sanitarias por elaborar y poner al alcance GPC realizadas bajo la metodología de MBE, formuladas en su mayor parte por las mismas instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud; se encuentran disponibles gratuitamente en el Catálogo Maestro de GPC (enlace: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/catalogoMaestroGPC.html>). El portal agiliza la búsqueda a través de 22 categorías temáticas o grupos de padecimientos combinables entre sí. Para la especialidad de ginecología y obstetricia, ofrecen las categorías temáticas de enfermedades del sistema genitourinario, relacionadas con el embarazo, parto y puerperio y afecciones originarias en el periodo prenatal. Además, estas temáticas se puedan combinar con otras categorías como tumores y neoplasias, enfermedades infecciosas y parasitarias, entre otras.

Es importante cerrar el paso 3 de la MBE refiriendo que las dos primeras bases de datos presentadas permiten rescatar información de fuentes primarias (artículos que ofrecen resultados de investigaciones originales), pero también dan acceso a revisiones sistemáticas y metaanálisis, información que resulta de procesar gran cantidad de fuentes

primarias, lo cual sintetiza esa información primaria, que resulta en información confiable, de gran utilidad y que debe aprovecharse dado el arduo trabajo previo que supone. Finalmente, la información contenida en las GPC ofrece información sintetizada, en la cual se identifican las evidencias; permite evitar el trabajo de búsqueda, la clasificación de las evidencias y, además, ofrece recomendaciones basadas y clasificadas de acuerdo con las evidencias científicas, lo que nos facilita la toma de decisiones.

### *Análisis crítico de la información*

Para poder hacer el análisis crítico de la información es esencial tener conocimientos básicos de los diseños epidemiológicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis, lo que nos facilitará a su vez entender la gradación de la evidencia.

### Diseños epidemiológicos

Como se ha mencionado anteriormente, la práctica de la MBE significa la integración de la experiencia clínica con la mejor evidencia clínica externa disponible de la investigación sistemática. Lo primero se refiere a la habilidad y el juicio adquirido mediante la experiencia y la práctica clínica. Lo segundo, a la investigación clínicamente relevante basada en conocimiento científico que, por su exactitud y precisión, legítima pruebas diagnósticas y tratamientos innovadores más potentes, precisos, eficaces y seguros.

En este contexto, la generación de conocimiento socialmente relevante basada en investigación epidemiológica juega un papel fundamental en la mejora y preservación de la salud de la población. Por ello resulta fundamental que los conocimientos científicos derivados de la investigación sean traducidos e incorporados al quehacer cotidiano de la práctica médica y, en consecuencia, que la atención a la salud mediante la prestación de servicios de salud fundados en MBE

sea de alta calidad y de naturaleza resolutoria frente a las demandas de la sociedad.

En medicina, ya sea en los procesos formativos de estudiantes de pregrado o en el quehacer de los profesionales de la salud, se requiere de nociones y conceptos básicos para interpretar, comprender y clarificar los diferentes tipos de investigación epidemiológica, con el propósito de incorporar sus resultados a los procesos de atención, de modo que las decisiones clínicas sean sustentadas en prácticas de mayores y mejores resultados validadas científicamente.

Una manera sencilla de clasificar los diseños metodológicos y de aproximarse a ellos es la identificación del nivel de interferencia del investigador en el fenómeno que se analizará. Es decir, si el investigador toma un papel pasivo en la observación de los eventos que tienen lugar en los sujetos del estudio, o bien, si el investigador toma un rol activo y aplica una intervención en el fenómeno o evento de estudio para examinar intencionalmente sus efectos. Para el primer caso, estamos hablando de un diseño no experimental (observacional) y para el segundo, de un diseño experimental, también llamado ensayos o casos clínicos.

Otra manera de clasificarlos es considerando el tiempo de ocurrencia de los hechos y el registro de información por parte del investigador, de tal suerte que los estudios se pueden clasificar en prospectivos y retrospectivos. En los primeros, la información se registra según vayan ocurriendo los eventos a investigar, o bien se diseña y especifica la integración de información hacia el futuro de dicho evento; en los segundos, se investiga eventos o hechos ocurridos en el pasado.

En función del número de mediciones y secuencia del estudio se pueden clasificar en transversales y longitudinales; los transversales son aquellos que se realizan mediante un corte en el tiempo y en los cuales se estudian las variables simultáneamente, o bien se evalúa la exposición de los individuos a un evento de interés en una sola determinación. Los longitudinales son aquellos en que se realizan al menos dos mediciones a lo largo de un periodo de tiempo determinado, sea hacia el pasado o hacia el futuro, de tal suerte que se podrían subclasificar en longitudinales retrospectivos o prospectivos.

## Estudios, observaciones

Entre los diseños o estudios no experimentales u observacionales –en los cuales el investigador sólo describe o mide el fenómeno de estudio, por lo cual no tiene la posibilidad de modificar los eventos o factores que intervienen en el proceso–, se identifican cuatro diseños: los estudios de cohortes, en los cuales se realizan observaciones en un grupo de sujetos que son seguidos en el tiempo; los estudios de casos y controles, en donde el investigador compara un grupo de personas que tiene una enfermedad o condición con otro grupo que no la tiene; los estudios de encuesta –también llamados transversales–, en los cuales se realizan observaciones en una sola ocasión; y, por último, los estudios de conglomerado o ecológicos, en los cuales el nivel de análisis son grupos de población.

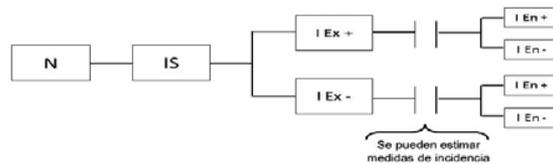
**Cuadro 1.** Estudios observacionales o descriptivos

<i>Diseño</i>	<i>Tipos de estudio</i>	<i>Características del estudio</i>
No experimentales (observacionales)	Cohorte	Observaciones en un grupo de humanos que son seguidos en el tiempo
	Casos y controles	Se compara un grupo de personas que tiene una enfermedad o condición con otro grupo que no la tiene
	Encuesta (también llamados transversales)	Observaciones en una sola ocasión
	Conglomerado o ecológicos	Nivel de análisis con grupos de población

FUENTE: elaboración propia.

*Estudios de cohorte.* Los estudios de cohorte se sustentan en el seguimiento en el tiempo de uno o más grupos humanos que difieren entre sí por la presencia de una o más variable(s) independiente(s), es decir, que presentan diferentes grados de exposición a un factor de riesgo, y en quienes se mide la aparición de la enfermedad o condición en estudio.

Antes de su inicio, este tipo de estudio observacional analítico requiere contar con un sólido fundamento teórico. Se lleva a cabo a partir de sujetos sanos, con el objeto de identificar enfermedades de alta incidencia en una población específica, por lo que busca determinar la temporalidad en la ocurrencia de la exposición y los resultados. Es decir, contribuye a verificar las relaciones causa-efecto de manera precisa con respecto al tiempo.



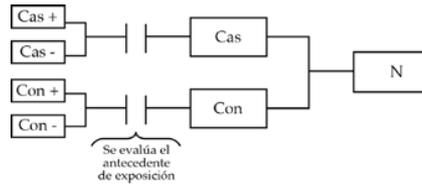
**Esquema 2.** Diseño general de un estudio de cohorte

N = población blanco. IS = individuos sanos. IEX+ = individuos expuestos. IEX- = individuos no expuestos. IEN+ = enfermos. IEN- = no enfermos. - | - = seguimiento.

FUENTE: elaboración propia

En este sentido, el estudio de cohorte consiste en definir una población blanco o elegible (N), de la cual se selecciona a un grupos de individuos expuestos (IEX+) y otro grupo de individuos no expuesto (IEX-); son observados en un lapso de tiempo determinado y, después de esto, se comparan en función de ocurrencia de un evento de interés.

*Estudios de casos y controles.* Este tipo de estudios se desarrolla a partir de la selección de una población en estudio con base en la presencia (caso) o ausencia (control o referente) del evento (enfermedad) de interés. Una vez realizada esta selección, se compara en términos de la exposición relativa de cada grupo a diferentes variables o características que pueden tener relevancia para el desarrollo de la condición o enfermedad. Su principal naturaleza es retrospectiva; sin embargo, también pueden realizarse este tipo de estudios de manera prospectiva.

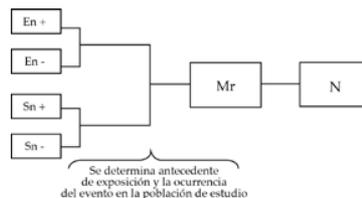


**Esquema 3.** Diseño general de un estudio de casos y controles

N = población blanco. Cas = casos. Cas + = casos expuestos. Cas - = casos no expuestos. Con = controles. Con + = controles expuestos. Con - = controles no expuestos. - | | = seguimiento

FUENTE: elaboración propia.

*Encuesta o estudios transversales.* En los estudios observacionales transversales o de encuesta se integra una población de estudio, con el propósito de investigar la presencia de la exposición a un evento (enfermedad) y su ocurrencia. En cada sujeto de estudio se realiza sólo una medición en el tiempo determinado y se consideran los aspectos relacionados con la población de la cual ha sido seleccionado. El tamaño de la muestra, así como el número de eventos a indagar, estarán determinados por la frecuencia con que ocurren éstos, y quedan fuera del control del investigador.



**Esquema 4.** Diseño general de un estudio transversal o de encuesta

N = población blanco. Mr = muestra representativa. En + = enfermos expuestos. En - = enfermos no expuestos. Sn + = sanos expuestos. Sn - = sanos no expuestos.

FUENTE: elaboración propia.

*Estudios ecológicos o de conglomerado.* Los estudios ecológicos toman a un grupo de población como unidad de análisis y no al individuo. Su finalidad es observar la asociación entre una exposición a un evento o enfermedad y un resultado a nivel de grupo (conglomerado de individuos). Epidemiológicamente, un grupo se define como un conjunto de dos o más personas, por lo cual los conglomerados pueden ser un hogar, una escuela, un hospital, una comunidad, una región o un país. Este tipo de estudios son útiles para investigar diferencias entre grupos, así como efectos de grupos, para lo cual se cuenta con información sobre la exposición o el evento para el conglomerado en su totalidad, y no individualmente.

Los estudios de conglomerados facilitan la investigación en grupos poblacionales grandes en un lapso de tiempo corto. Aunque su costo es significativamente bajo, deben ser considerados para sugerir hipótesis únicamente, ya que su escala para verificar causalidad es bajo; para esto último serían requeridos estudios más rigurosos.

*Estudios experimentales.* En cuanto a los diseños experimentales, cuando el investigador controla la exposición y utiliza la aleatorización como método de asignación, se habla de un ensayo aleatorizado (casos clínicos), y cuando el investigador controla la exposición pero no utiliza procedimientos de aleatorización en la asignación, hablamos de un diseño pseudoexperimental, también llamado cuasiexperimental (o de intervención no aleatorizada). En este tipo de estudios, el investigador asume un papel activo, e intencionalmente modifica una o más variables del fenómeno a estudiar, dentro de una relación de causa-efecto (veáse el cuadro 2).

*Estudio epidemiológico aleatorizado.* En el caso de los estudios experimentales aleatorizados, también llamados casos clínicos, el investigador determina la asignación en forma aleatoria a la exposición; incluyen poblaciones homogéneas en cuanto a su condición de enfermedad y características biológicas y sociodemográficas que puedan ser comparables.

En función de su temporalidad son de carácter prospectivo, y por el número de observaciones sucesivas realizadas durante el periodo de estudio son catalogados como longitudinales. De esta forma, para este tipo de estudios la unidad de análisis es generalmente el individuo.

**Cuadro 2.** Estudios experimentales (ensayos o casos clínicos)

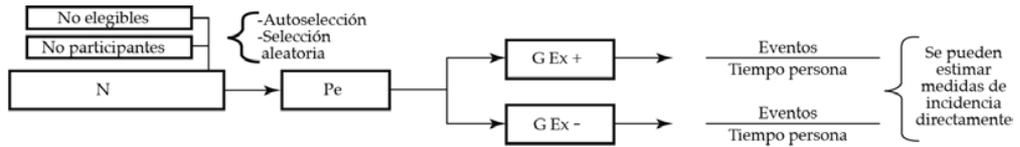
<i>Diseño</i>	<i>Tipos de estudio</i>	<i>Características del estudio</i>
Experimentales	Aleatorizados (ensayos o casos clínicos)	Observaciones en un grupo de sujetos que son seguidos en el tiempo de manera aleatoria
	No aleatorizados (pseudoeperimental o cuasi experimental)	Las observaciones en un grupo de sujetos carecen de la asignación aleatoria

FUENTE: elaboración propia.

Las características esenciales que definen este estudio consisten en que debe garantizar los criterios de comparabilidad de: las intervenciones, de los grupos de población participantes en el estudio y de los procedimientos para recopilar la información.

La comparabilidad de intervenciones se refiere al contraste entre los grupos experimentales, con respecto a su exposición o no a la sustancia activa (medicamento) en estudio. Dado que los factores de efecto de un medicamento son atribuibles a la propia sustancia activa y al efecto placebo como un componente psicológico en el sujeto de estudio, se busca eliminar estas condiciones que pudieran resultar en un factor de confusión.

La comparabilidad de poblaciones mediante la distribución de los sujetos en estudio en diferentes grupos experimentales tiene el fin de que cada grupo en promedio cuente con las mismas características y, en consecuencia, puedan ser comparables, para lo cual se utiliza la aleatorización. Para lograr la comparabilidad de la información es necesario utilizar en cada estudio herramientas de intervención, recolección y medición iguales, y procurar que los evaluadores no conozcan las características de los sujetos en los grupos de estudio (véase el esquema 5).



**Esquema 5.** Diseño de un estudio epidemiológico aleatorizado

N = población blanco. Pe = población de estudio. G Ex + = grupo expuesto. G Ex - = grupo no expuesto.

FUENTE: Diseño propio a partir de M. Hernández Ávila, F. Garrido Latorre y S. López-Moreno, "Diseño de estudios epidemiológicos", *Salud Pública de México*, pp. 144-154.

## Clasificación de los estudios epidemiológicos en función del número de observaciones y de la temporalidad

Los diseños de estudios mencionados, de acuerdo con el *número de observaciones o de mediciones* que se realizan en cada sujeto de estudio, se pueden dividir en longitudinales o transversales. En los longitudinales se estudian una o más variables a lo largo de un determinado periodo de tiempo, por lo cual en este tipo de estudios se realizan al menos dos mediciones, con la finalidad de verificar relaciones causa-efecto que cambian con el tiempo, así como las características de las variables que se estudian. En los transversales se estudian las variables de manera simultánea, en determinado corte en el tiempo, por lo cual se realiza una sola medición durante el estudio y sólo es posible identificar variables o relaciones que no varían con el tiempo.

De la misma manera, y de acuerdo con criterios de *temporalidad en la ocurrencia* de un evento, para el diseño de un estudio se clasifican en retrospectivos y prospectivos. Es un estudio retrospectivo cuando el evento o fenómeno investigado ya ocurrió y se requiere reconstruir su ocurrencia en el pasado. Es un estudio prospectivo cuando el evento o fenómeno investigado se registra durante el estudio (véase el cuadro 3).

**Cuadro 3.** Clasificación de estudios epidemiológicos en función del número de observaciones y la temporalidad

<i>Diseño</i>	<i>Tipos de estudio</i>	<i>Por el número de observaciones</i>	<i>Por la temporalidad</i>
No experimentales	Cohorte	Longitudinal	Prospectivo o retrospectivo
	Casos y controles	Longitudinal o transversal	Prospectivo o retrospectivo
	Encuesta o también llamados transversales	Transversal	Retrospectivo
	Conglomerado o ecológicos	Longitudinal o transversal	Retrospectivo
Experimentales	Aleatorizados	Longitudinal	Prospectivo
	No aleatorizados	Longitudinal	Prospectivo

FUENTE: elaboración propia.

### Las revisiones sistemáticas (RS) y el metaanálisis (MA)

El análisis crítico de información como apoyo a la toma de decisiones clínicas exige establecer un marco general de conocimientos científicos generados mediante trabajos de investigación provenientes de todas partes del mundo. Para tal fin, los sistemas de indización y las bases de datos disponibles actualmente han permitido superar los problemas de acceso a la literatura científica existente. Sin embargo, diversos autores coinciden en que anualmente son publicados decenas de miles de artículos de este tipo en revistas médicas, lo cual dificulta la integración de la información.

En este contexto, uno de los retos primordiales es superar el insuficiente acceso y manejo de la información científica generada de manera dinámica, progresiva y permanentemente. Por ello, han cobrado particular importancia las revisiones de la literatura científica llevadas a cabo de manera sistemática, cuyo propósito ha sido contar con una

mayor capacidad para obtenerla, sintetizarla y, sobre todo, que contribuya a incrementar la capacidad para aplicarla como soporte de la implementación de buenas prácticas basadas en evidencias científicas.

Las revisiones sistemáticas son investigaciones científicas en las que la unidad de análisis son los estudios originales primarios, a partir de los cuales se pretende contestar a una pregunta de investigación claramente formulada mediante un proceso sistemático y explícito. Es decir, investigación de lo investigado.

La revisión sistemática define estrategias orientadas a la búsqueda de artículos relevantes para un estudio en particular; su selección mediante una serie de criterios previamente establecidos y la descripción, síntesis e interpretación de los datos recabados.

La revisión sistemática es una herramienta para la integración de datos y, en la medida de lo posible, de síntesis de información de estudios primarios. Cuando en la revisión sistemática es posible utilizar métodos estadísticos para realizar combinaciones de los resultados se denomina RS cuantitativa, también llamada metaanálisis. Cuando esto no es posible se denomina RS cualitativa.

La implementación de una RS contribuye a elevar en lo general el grado de certidumbre con respecto a la toma de decisiones clínicas. Sin embargo, de ninguna manera sustituye la experiencia individual de un clínico con respecto a un paciente en específico. Por ello, su desarrollo requiere seguir una serie de pasos metodológicos que, acompañados de criterios de calidad, puedan brindar un panorama más amplio a los clínicos con respecto a la mejor evidencia de diagnósticos y/o tratamientos. Para tal efecto, a continuación se enlistan las etapas y los componentes de una revisión sistemática (véase el cuadro 4).

### *Gradación de la evidencia*

La gradación de la evidencia puede analizarse a partir de dos extremos. Uno es contar con las habilidades técnicas y metodológicas para gradar la calidad de las evidencias científicas (artículos, metaanálisis, revisiones sistemáticas) que resultan de la búsqueda de la información, y el otro

extremo es sólo conocer cómo se clasifica la gradación de la evidencia y tomar decisiones basadas en la confianza que generen las evidencias y recomendaciones que ofrecen las GPC; para fines de este capítulo, nos centraremos en conocer la clasificación de la gradación de las evidencias.

**Cuadro 4.** Etapas de la revisión sistemática

<i>Etapas</i>	<i>Componentes</i>
Etapa 1: Definición de la pregunta clínica de interés y los criterios de inclusión y exclusión	0.1. Población específica y contexto 1.2. Exposición de interés 1.3. Eventos de interés
Etapa 2: Localización y selección de los estudios relevantes	2.1. Identificación de artículos potenciales <ul style="list-style-type: none"> <li>• Decidir sobre restricciones en relación con el idioma de publicación</li> <li>• Decidir sobre las fuentes de obtención de los estudios primarios</li> <li>• Obtención de los títulos y resúmenes de los potenciales estudios primarios</li> </ul> 2.2. Selección de artículos potenciales <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aplicar los criterios de inclusión y exclusión a los títulos y resúmenes obtenidos</li> <li>• Obtención de los artículos potenciales a partir de los títulos y resúmenes elegibles y aplicar los criterios de inclusión y exclusión</li> <li>• Evaluar la concordancia en la selección de los estudios</li> </ul>
Etapa 3: Extracción de datos de los estudios primarios	3.1. Información sobre los pacientes, intervención de interés, intervención control y diseño de estudio 2.2. Información sobre los resultados 2.3. Información sobre la calidad metodológica del estudio

(Concluye)

<i>Etapas</i>	<i>Componentes</i>
Etapa 4: Análisis y presentación de los resultados	
Etapa 5. Interpretación de los resultados	

FUENTE: elaboración propia con base en I. F. González, G. Urrutia y P. A. Coello, "Revisiones sistemáticas y metaanálisis: bases conceptuales e interpretación", *Revista Española de Cardiología*, pp. 688-696.

Existe un sinnúmero de sistemas para gradar la evidencia científica; sin embargo, todas son muy similares y podemos mencionar que la finalidad es identificar y evaluar la calidad de la evidencia científica y que sirva para tomar las decisiones clínicas disminuyendo la incertidumbre.

La gradación de la evidencia se pondera por:

- El tipo de investigación o la posición que tiene el investigador frente a las variables estudiadas en la investigación (observacional o experimental).
- El tipo de diseño utilizado que, para estos fines, va desde el más bajo, que son los casos y controles, hasta el ensayo clínico aleatorizado (ECA) triple ciego, que es el más alto dentro de los diseños.
- Una vez estatificado y ponderado el diseño epidemiológico, nuevamente la calidad de la evidencia se evaluará por el *rigor metodológico*; las variables a evaluarse son: la calidad del muestreo utilizado, el apareamiento, el cegamiento, el conflicto de interés, si es aleatorio o no, el control de sesgos, entre otros. Entre mejor sea el rigor metodológico, mejor ponderada será la evidencia. Por lo regular las escalas utilizan la letra *a* para la mejor ponderación.

Para ejemplificar el proceso de gradar la evidencia, anotemos que los estudios observacionales tienen la más baja calidad en cuanto a generación de evidencia, en comparación con los experimentales; lo mismo

en cuanto a los diseños, los casos y los controles. Al respecto, los ECA son los mejor ponderados; las revisiones sistemáticas y los metaanálisis ponderados tienen la calidad más alta entre todos los diseños. Una vez hecha la ponderación de acuerdo con el diseño, se debe nuevamente evaluar la calidad de la evidencia según el rigor metodológico, tomando como base algunos indicadores de dicho rigor señalados previamente.

La ponderación de la evidencia se establece comúnmente en número arábigo o romano. Lo común en todos los sistemas de clasificación es que el valor ponderado en uno (arábigo o romano) tiene la mayor calidad de la evidencia y, conforme se aleja del uno, la calidad de la evidencia va disminuyendo.

Es importante aclarar que para ciertas intervenciones, principalmente de tipo preventivo o de promoción de la salud, donde existe poca evidencia y la mayor parte de la que hay procede de investigaciones observacionales o de opiniones de expertos, las decisiones tendrán que basarse en evidencias con bajo grado de ponderación, por el tipo de evidencia; sin embargo, esto es totalmente válido. Por el otro lado, habrá evidencias con una alta ponderación, resultado de revisiones sistemáticas o metaanálisis; no obstante, es posible que la recomendación sea cierto medicamento, estudio de gabinete o intervención que tardará años en llegar a nuestro contexto; por tanto será muy difícil seguir estas recomendaciones, principalmente cuando se trabaje en instituciones públicas con insumos y tecnologías limitadas.

Para tratar de hacer práctica la clasificación de la gradación de la evidencia, recomendamos ir al catálogo de GPC del Cenetec, seleccionar la temática de tumores y neoplasias, identificar la GPC de "Tratamiento quirúrgico-médico del cáncer epitelial de ovario" e ir a la página 14, apartado de tratamiento quirúrgico (figura 2). En esta página se identifica el tema Tratamiento quirúrgico, y las evidencias y recomendaciones. En éstas observamos en la primera columna las letras E y R, que significan evidencia y recomendación respectivamente; en la columna central, se sintetizan la evidencia y las recomendaciones, y en la tercera columna se observa el nivel de evidencia y el grado de recomendación.

4.1 Tratamiento Quirúrgico (Cuadro IV)		
4.1.1 Conducta Terapéutica ante la paciente con Cáncer Epitelial de ovario (CEO)		
EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL /GRADO
<b>E</b>	El tratamiento estándar recomendado en el Cáncer epitelial de ovario (CEO) incluye cirugía primaria con fines de diagnóstico, etapificación y Citorreducción, seguido de quimioterapia adyuvante, cuando el procedimiento inicial lo realiza un cirujano no oncólogo la cirugía resulta inadecuada en 75% de los casos.	I (NCCN, 2013) IV (Shekelle) GICOM, 2011
<b>R</b>	La etapificación se realiza a través de una incisión aspiración infraumbilical y supraumbilical, para realizar aspiración de líquido de ascitis o lavado peritoneal con 250 ml de solución salina, protección de bordes de incisión para evitar implantes y estudio histopatológico del tejido extraído.	D (Shekelle) GICOM, 2011

**Figura 1.** Ejemplo de la GPC de Tratamiento quirúrgico-médico del cáncer epitelial de ovario

FUENTE: SSA, Catálogo Maestro de GPC.

La escala de gradación de las evidencias y recomendaciones para esta GPC fue la escala de Shekelle, la cual clasifica la evidencia en números romanos en un rango de I a IV, y el rigor metodológico con letras a y b minúsculas. Las recomendaciones las pondera con letras mayúsculas en una escala de A a D (véase el cuadro 5); por tanto, en el ejemplo de esta GPC (véase la figura 1), existen en la columna central dos Evidencias (línea donde está la letra E): la primera, “el tratamiento estándar recomendado en el cáncer epitelial de ovario es la cirugía primaria con fines de diagnosticar, etapificar el tumor y citorreducción”, tiene un grado de evidencia (NIVEL/GRADO) I, lo que nos indica, de acuerdo con la gradación de Shekelle (véase el cuadro 5), que la evidencia proviene de un metaanálisis; la segunda evidencia, “cuando el procedimiento inicial lo realiza un cirujano no oncólogo, la cirugía resulta inadecuada en 75% de los casos”, tiene un grado de evidencia IV; por tanto, proviene de recomendaciones de expertos, combinando el nivel más alto de evidencia (I a) con el más bajo (IV). En la línea de abajo está la Recomendación (R). En ella se recomienda hacer la cirugía y, además, se describe parte de la técnica quirúrgica. No es el fin evaluar, en este capítulo, las evidencias ni la calidad de la elaboración de la GPC, por lo que nos limitaremos a su descripción (véase el cuadro 5).

**Cuadro 5.** Escala de Shekelle

<i>Gradación de la evidencia</i>	<i>Grado de recomendación</i>	<i>Descripción de la evidencia</i>
I a	A	Evidencia proveniente de metaanálisis de los estudios clínicos aleatorios
I b		Evidencia que proviene de un estudio clínico controlado aleatorio
II a	B	Evidencia resultado de por lo menos un estudio controlado no aleatorio
II b		Evidencia resultado de al menos un tipo de estudio cuasiexperimental o de diseño de cohorte
III	C	Evidencia proveniente de un estudio descriptivo no experimental (comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas)
IV	D	Evidencia proveniente de recomendaciones de expertos, reportes, opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas

FUENTE: elaboración propia a partir de L. Torres *et al.*, 2010.

Con esto esperamos dar un panorama general y ofrecer un conjunto de herramientas para despertar el interés para hacer MBE, principalmente en estudiantes de licenciatura en las diferentes áreas de ciencias de la salud.

### **Avances, retos y ventajas de la medicina basada en evidencias**

El recorrido que ofrecemos en este capítulo pudiera hacer parecer que es complejo hacer MBE. Por fortuna, a nivel global, y en el caso particular de México, existe desde hace más de una década gran interés en las GPC, que son el ejemplo más representativo de la MBE, y que ofrecen una síntesis de las mejores evidencias científicas y sus respectivas recomendaciones. Actualmente en México hay avances importantes en la formulación de GPC, y se ha logrado la participación de todas las insti-

tuciones públicas del sector; además, se ha homologado la formulación de las GPC, usando como sustento metodológico la MBE, con formato y GPC únicos para el sector. Se han logrado más de 600 GPC en dos versiones (Evidencias y Recomendaciones y Guía de Referencia Rápida), disponibles de manera gratuita en el Catálogo Maestro de GPC; sin embargo, el gran reto ahora es lograr el establecimiento de estas GPC en todas las instituciones prestadoras de servicios. Otras barreras para hacer MBE e implementar las GPC pueden dividirse en barreras de los usuarios de las GPC y barreras propias de las instituciones tanto de salud como académicas; las más sobresalientes son:

- Miedo a cambiar las inercias en la toma de decisiones y la resistencia al cambio, principalmente por parte del personal con más antigüedad
- Poca capacidad para traducir la evidencia científica e implementarla en sus contextos
- Falta de incentivos para la implantación de las GPC
- Acceso limitado a las bases de datos y a las GPC
- Poca interés por parte de las instituciones académicas y de salud para proponer e incluir dentro de las currículas de los programas de ciencias de la salud (licenciatura, especialidad y otros posgrados) experiencias educativas imperativas en cuanto a los tópicos de MBE
- Poca capacidad por parte de las autoridades sanitarias y académicas para hacer atractiva la MBE y ofrecer las condiciones para que, en los diferentes espacios o condiciones reales tanto académicas como de salud, en los diferentes niveles de atención, se pueda implementar la MBE y las GPC.

Finalmente, algunas de las ventajas que ofrecen la MBE y las GPC a los recursos humanos en salud son: la actualización, la educación continua, además de disminuir la brecha entre la investigación y el quehacer diario en la prestación de los servicios de salud. A las instituciones y al sistema de salud en general les ofrecerían la ventaja de ahorrar recursos económicos al disminuir la inapropiada variabilidad clínica pero, principalmente, la de mejorar la salud y la seguridad de los pacientes.

## Bibliografía

- BELIZAN, M., A. Meier, F. Althabe, A. Codazzi, M. Colomar, P. Buekens *et al.* "Facilitators and Barriers to Adoption of Evidence-Based Perinatal Care in Latin American Hospitals: A Qualitative Study", *Health Education Research*. 22, 2007, pp. 839-853.
- BORJA ABURTO, V. H. "Estudios ecológicos", *Salud Pública de México*. 42(6), 2000, pp. 533-538.
- CABANA, M. D., C. S. Rand, N. R. Powe, A. W. Wu, M. H. Wilson, P. C. Abboud y H. R. Rubin. "Why Don't Physicians Follow Clinical Practice Guidelines? A Framework for Improvement", *JAMA*. 282, 1999, pp. 1458-1465.
- CARLSEN, B., C. Glenton y C. Pope. "Thou Shalt Versus Thou Shalt Not: A Meta-Synthesis Of Gps' Attitudes To Clinical Practice Guidelines", *British Journal of General Practice*. 57, 2007, pp. 971-978.
- CARLSEN, B. y O. F. Norheim. "'What Lies Beneath It All?' –An Interview Study of Gps' Attitudes to the Use of Guidelines", *BMC Health Services Research*. 2008, 8:218, DOI:10.1186/1472-6963-8-218.
- CENETEC. *Manual para la elaboración de protocolos de búsqueda, para el desarrollo de guías de práctica clínica*. Secretaría de Salud, México, 2009.
- CHAILLET, N., E. Dubé, M. Dugas, D. Francoeur, J. Dubé, S. Gagnon *et al.* "Identifying Barriers and Facilitators Towards Implementing Guidelines to Reduce Caesarean Section Rates in Quebec", *Bull World Health Organ*. 85(10), 2007, pp. 791-797.
- COELLO P., D. Rigau, A. Sanabria, V. Plaza, M. Miravittles y L. Martinez. *Quality and Strength: The GRADE System for Formulating Recommendations in Clinical Practice Guidelines*. Disponible en: <http://www.archbronconeumol.org/en/quality-strength-the-grade-system/articulo/S1579212913000645/>.
- CORRALL, C. J., P. C. Wyer, L. S. Zick y C. R. Bockrath. "How to Find Evidence When You Need It. Part 1: Databases, Search Programs, and Strategies", *Annals of Emergency Medicine*. 39 (marzo), 2002, pp. 302-306.
- CRANNEY, M., S. Barton y T. Walley. "Addressing Barriers to Change: An RCT of Practice-Based Education to Improve the Management of Hypertension in the Elderly", *British Journal of General Practice*. 49, 1999, pp. 522-526.
- DAVIS, D. A. y A. Taylor-Vaisey. "Translating Guidelines into Practice. A Systematic Review of Theoretic Concepts, Practical Experience and Research

- Evidence in the Adoption of Clinical Practice Guidelines", *Canadian Medical Association Journal*. 157, 1997, pp. 408-416.
- DEL PILAR, L. *et al.* "Proyecto para el desarrollo de guías de práctica clínica en el IMSS", *Revista Médica del IMSS*. 48 (6), 2010, pp. 661-672.
- GÁLVEZ VARGAS, R., M. Delgado Rodríguez y A. Bueno Cabanillas. "Estudio de cohortes", G. Piédrola Gil *et al.* (eds), *Medicina Preventiva y Salud Pública*. 9a ed., MASSON-Salvat, Barcelona, 1994, pp. 105-115.
- GAMA, Z. A. S. Y A. Gómez-Conesa. "Revisiones sistemáticas de estudios epidemiológicos. Un instrumento para la evidencia en fisioterapia", *Fisioterapia*. 32(1), 2010, pp. 25-32.
- GONZÁLEZ FERREIRA, I., G. Urrutia y P. A. Coello. "Revisiones sistemáticas y metaanálisis: bases conceptuales e interpretación", *Revista Española de Cardiología*. 64(8), 2011, pp. 688-696.
- HAYWARD, R. S. A., G. H. Guyatt, K. A. Moore, A. McKibbon y A. O. Carter. "Canadian Physicians' Attitudes about and Preferences Regarding Clinical Practice Guidelines", *Canadian Medical Association Journal*. 156, 1997, pp. 1715-1723.
- HERNÁNDEZ ÁVILA, M., F. Garrido Latorre y S. López Moreno. "Diseño de estudios epidemiológicos", *Salud Pública de México*. 42 (2), 2000, pp. 144-154.
- HERNÁNDEZ, B. y H. E. Velasco Mondragón. "Encuestas transversales", *Salud Pública de México*. 42(5), 2000, pp. 447-455.
- LAZCANO PONCE, E., E. Salazar-Martínez y M. Hernández Ávila. "Estudios epidemiológicos de casos y controles. Fundamento teórico, variantes y aplicaciones", *Salud Pública de México*. 43(2), 2001, pp. 135-150.
- NHS CENTRE FOR REVIEWS AND DISSEMINATION. *Effective Health Care. Getting Evidence into Practice*. The University of York, The Royal Society of Medicine, 1999, consultado el 23 de septiembre de 2014, disponible en: <http://www.york.ac.uk/inst/crd/EHC/ehc51.pdf>.
- REYES H., E. Gómez y G. Gutiérrez. Guías de Práctica Clínica: La experiencia internacional y los retos para su implementación. Documento en prensa para su publicación.

- SACKETT, David L., William M. C. Rosenberg, J. A. Muir Gray, R. Brian Haynes, W. Scott Richardson. "Evidence Based Medicine: What It Is and What It Isn't", *BMJ*. 996, 312, 13 de enero, pp.: 71-72.
- SECRETARÍA DE SALUD. *Programa de Acción Específica 2007-2012. Desarrollo de Guías de Práctica Clínica*. México, DF, 2008.
- SECRETARÍA DE SALUD. *Tratamiento quirúrgico-médico del cáncer epitelial de ovario*. Secretaría de Salud, México, 25 de septiembre de 2014.
- SSA. *Reporte del observatorio del desempeño hospitalario*. SSA, México, 2009.
- WALKER, A. M. *Observation and Inference. An Introduction to the Methods of Epidemiology*, Epidemiology Resources Inc., Chestnut Hill, Massachusetts, 1991.
- WOOLF, S. H. "Practice Guidelines. A New Reality in Medicine. II. Methods of Developing Guidelines". *Archives of Internal Medicine*. 152(5), mayo de 1992, pp. 946-952.

## 5. ANATOMÍA DEL APARATO GENITAL FEMENINO

El aparato genital de la mujer está formado por las siguientes estructuras: 1. Dos glándulas: los ovarios, que producen los ovocitos. 2. Las trompas uterinas de Falopio u oviductos, que conducen el ovocito en su trayecto hacia la cavidad uterina. 3. El útero, en el cual se desarrolla el óvulo fecundado o tiene lugar la menstruación. 4. La vagina y vulva, que son órganos de copulación.

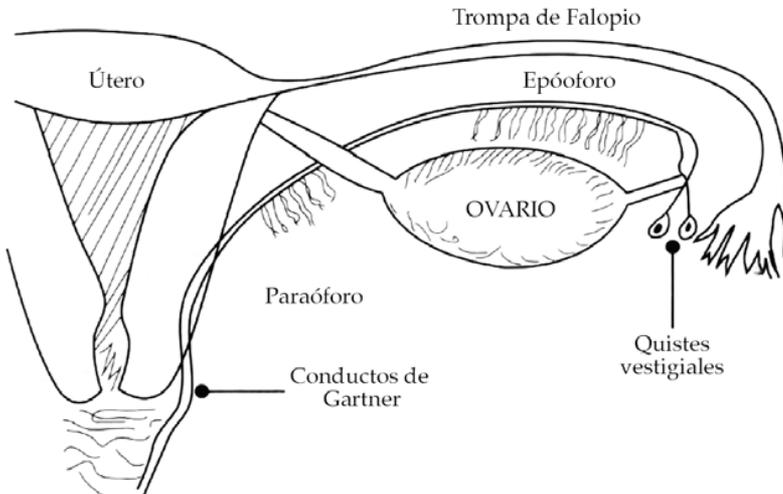
### **Espacio de Retzius**

El espacio de Retzius es un espacio virtual que se torna real al separar el peritoneo de la fascia. Es muy importante por la gran cantidad de vasos sanguíneos localizados en él. Debido a sus implicaciones quirúrgicas es necesario conocer sus límites: el anterior es la fascia transversal; el piso está constituido por la uretra, los ligamentos parauretrales y la unión uretero-vesical. Su importancia reside en la cantidad de estructuras vasculares que aloja: plexo venoso de Santorini y vasos obturadores.

### **Los ovarios**

En la mujer adulta y nulípara, los ovarios están contenidos en la cavidad pélvica, en una posición lateral a cada lado y simétrica del útero. Esta disposición varía dentro de la pelvis después del parto, ya que sus liga-

mentos quedan laxos y, por otra parte, la trompa uterina no está fija sino que flota en el hueco pélvico, desplazándose con mucha facilidad con el consiguiente arrastre del ovario por sus movimientos (véase la figura 1).



**Figura 1.** Útero, anexos y restos embrionarios

Al corte longitudinal del ovario observamos que en su estructura interna muestra, en su periodo de madurez, las siguientes estructuras:

a) Una zona cortical (parte externa) más compacta que rodea a una parte más laxa que es la zona medular. La zona cortical está recubierta por fuera por el epitelio germinal, que es continuación del epitelio peritoneal. Por abajo del mismo se sitúa una túnica albugínea, que determina la consistencia palpable del ovario. La parte cortical está incluida en la sustancia fundamental conectiva del estroma ovárico, en el que se encuentran las células germinales femeninas en diferentes estadios de maduración: por fuera los folículos primarios; más hacia la médula, los folículos secundarios, que son de mayor tamaño, y los folículos de Graaf o folículos terciarios, que parecen vesículas. A un lado de los folículos en maduración en sus diferentes estadios de desarrollo se encuentran numerosos cuerpos lúteos (folículos rotos).

b) La zona medular consta de tejido conectivo colágeno y laxo, y se continúa desde la corteza por el hilio ovárico llamado borde hiliar que contiene numerosos vasos.

La descripción anatómica de los ovarios es la siguiente:

Situación: Son dos, uno derecho y otro izquierdo, situados en la cavidad pélvica, en la cara posterior de los ligamentos anchos del útero, y unidos por un ligamento a la pared lateral de la pelvis.

Forma: Es ovoidea ligeramente aplanada, cuyo eje mayor es casi vertical en la nulípara, y se distinguen dos caras, dos bordes (uno mesoovárico y otro libre) y dos extremidades (una tubárica y otra uterina). Tienen una superficie lisa antes de que la mujer inicie la ovulación y posteriormente se vuelven irregulares, formando los folículos ováricos (cuando la mujer inicia la ovulación). En la posmenopausia disminuyen de volumen (se atrofian) y la superficie se vuelve lisa, ya que se atenúan las cicatrices ovulatorias.

Dimensiones: Miden aproximadamente 3.5 cm de altura por 2 cm de ancho y 1 cm de grosor.

Consistencia: Es firme y su color varía de blanco rosado a blanco nacarado.

Relaciones: Se hallan casi completamente libres y descubiertos en la cavidad peritoneal. Sólo en su borde mesoovárico y sus extremidades se unen, por una parte, al ligamento ancho del útero mediante un corto meso y, por otra, a la trompa uterina y al útero por medio de ligamentos cubiertos por el peritoneo visceral. En el resto de su extensión, está en relación con órganos vecinos por medio de la cavidad peritoneal.

Medios de fijación: a) Ligamento suspensorio, también llamado infundíbulo pélvico o hilio ovárico y está en estrecha relación con la pared pélvica. b) Ligamento mesoovárico que corresponde a la cara posterior del ligamento ancho. c) Ligamento útero-ovárico que lo une al cuerpo uterino. d) Ligamento tuboovárico, que es un meso que lo une a la trompa de Falopio.

Irrigación e inervación: a) Arterias: Se originan de la arteria aorta abdominal, las cuales penetran al ovario por el ligamento suspensorio o infundíbulo pélvico y se anastomosan con la rama final de la arteria uterina, dando múltiples ramificaciones al ovario. b) Venas: A diferen-

cia de la arteria, realmente es un plexo venoso que sale del ovario al igual que la arteria ovárica, por el ligamento suspensorio; la vena derecha desemboca en la vena cava inferior y la izquierda en la vena renal del mismo lado, aunque se han descrito diferentes variantes poco comunes. *c) Linfáticos:* Siguen la dirección de los vasos ováricos por el ligamento ancho del útero, formando un plexo subovárico para posteriormente terminar en los linfáticos lumboaórticos hasta los renales. Otros llegan a los iliacos por medio de los linfáticos del útero, el epiplón mayor y el ovario contralateral; por esta razón se indica la extirpación del ovario contralateral de procesos malignos en esta ubicación. *d) Nervios:* Están formados por fibras procedentes del plexo renal, mesenterio caudal y de los ganglios preaórticos y uterinos.

### **Trompas uterinas, oviductos o de Falopio**

Las trompas uterinas, oviductos o de Falopio se describen como dos tubos musculoelásticos, fácilmente flexibles, de 10 cm a 14 cm de longitud, que se extienden a cada lado del útero, desde la parte del fondo y lateral de este órgano hasta la proximidad con el ovario. Se reconocen cuatro túnicas que envuelven a estos túbulos: de adentro hacia afuera, la mucosa tubaria, la muscular, la subserosa y la serosa; de éstas, la mucosa tubaria tiene un epitelio simple en el cual alternan células ciliadas y secretoras. La muscular se dispone en forma circular y es más gruesa en el istmo; la subserosa tiene tejido conectivo laxo y la serosa es la túnica más extensa, constituida por tejido conectivo vascularizado revestido de células mesoteliales, cuya proliferación en nidos sólidos o quísticos se denomina restos celulares de Walthard.

La descripción anatómica de las trompas es la siguiente:

**Dimensiones:** Su longitud es de 10 cm a 14 cm, con un diámetro de luz de 3 mm en el cuerno uterino hasta alcanzar los 7 mm en la ampolla de la trompa.

**División:** En la trompa se distinguen cuatro segmentos que son continuos y difieren entre sí por su situación, grosor, forma y relaciones. El segmento intramural está situado en el espesor de la pared uterina

y mide 1 cm; continúa el segmento ístmico o istmo de la trompa uterina que nace del vértice del cuerno del útero (superior y posterior al ligamento redondo del útero); se extiende en línea recta hacia afuera y mide aproximadamente de 3 cm a 4 cm de longitud por 3 cm a 4 cm de diámetro. Le sigue el segmento de la ampolla de la trompa uterina, que es más voluminosa y larga que el istmo y alcanza 8 cm de longitud por 8 cm de diámetro. Su luz no es cilíndrica, sino aplanada y de paredes débiles. Por último, el infundíbulo de la trompa uterina que termina en un ancho embudo y que se ensancha bruscamente en el extremo de la ampolla de la trompa de Falopio. En su extremo distal presenta un orificio de 2 mm de diámetro, que da acceso a la trompa, denominado orificio abdominal de la trompa uterina (*foramen abdominale*). El borde libre tiene un diámetro de 10 cm a 15 cm y está recortado en pequeñas lengüetas denominadas franjas de la trompa. Es importante hacer notar que la gran mayoría del trayecto tubario está contenida dentro del ligamento ancho del útero que le proporciona una envoltura serosa; éste se llama mesosálpinx.

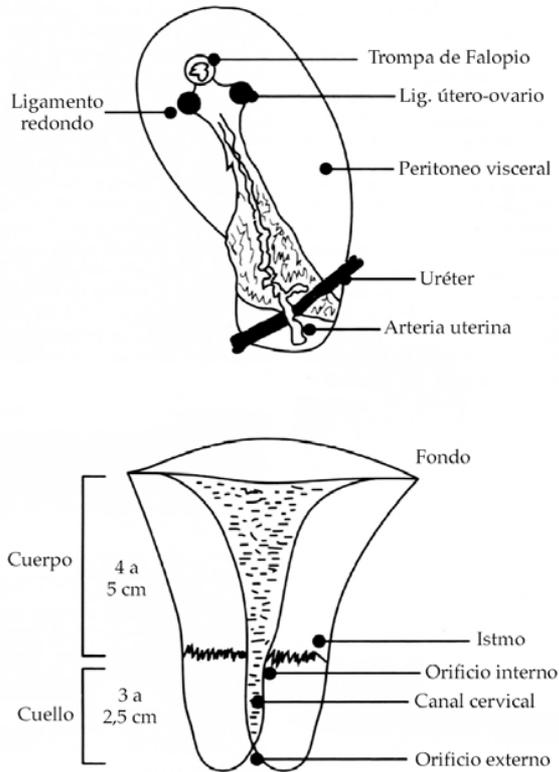
La trompa uterina está en relación con el contenido en el espesor del mesosálpinx, que son los vasos sanguíneos y el epoóforo, y por fuera de la capa serosa con las asas intestinales, el epiplón y el ovario.

Irrigación: Por la arteria tubaria externa, que es la continuación de la ovárica y tubaria interna, ambas se anastomosan e irrigan el mesosálpinx. Las venas forman un plexo en el mesosálpinx y se dirigen a las útero-ováricas. La red linfática ocupa la parte media del ligamento ancho del útero y son orientadas hacia el plexo subovárico y los ganglios para-aórticos. La inervación está dada por el plexo uterino y del ovario, y tiene fibras vegetativas, motrices y sensitivas.

## **El útero**

El útero es un órgano hueco, de gruesas paredes musculares y de forma piriforme. Está situado intraperitonealmente en el centro de la cavidad pélvica, encima de la vagina y entre el recto y la vejiga. En la mujer joven y nulípara el útero se inclina hacia delante parcialmente sobre la vejiga

(anteversión y anteflexión, que es su posición fisiológica y que puede ser alterada por los embarazos, neoplasias etcétera) (véase la figura 2).



**Figura 2.** Corte frontal y sagital del útero

Morfológica y funcionalmente se divide en tres porciones:

*a)* El cuerpo, que comprende las dos terceras partes superiores del órgano y es la parte más voluminosa. *b)* El istmo, que es una zona entre el cuerpo y el cuello uterino y que está densamente inervado y es importante durante el embarazo. *c)* Por último, el cuello, que está incluido en gran parte dentro de la vagina y su situación es extraperitoneal.

La descripción anatómica del útero es la siguiente:

**Situación:** Se encuentra en la cavidad pélvica, en la línea media, entre la vejiga y el recto, arriba de la vagina y debajo de las asas intestinales y el colon sigmoideo.

**Forma:** Es la de un cono truncado, aplanado de la parte anterior a la posterior, similar a una pera.

**Dimensiones:** En la paciente nuligesta el útero mide 7.5 de longitud (3.5 cm para el cuerpo; 1.5 para el istmo y 2.5 para el cuello). De ancho mide 4 cm a la altura del cuerpo y 2.5 cm en el cuello, y su espesor es de 2 cm por término medio. En las múltiparas, estas medidas tienden a ser de 0.5 a 1 cm más grandes.

**Consistencia:** Es semiduro y firme en toda la superficie del órgano.

**Dirección:** En la mujer normal con vejiga y recto vacíos es en anteversión y anteflexión, y hace un ángulo del cuerpo y cuello de entre 100 y 120 grados, con el cuerpo uterino descansando sobre la vejiga. Esta posición es favorable ya que evita el prolapso o descenso uterino frente al aumento frecuente de la presión intra-abdominal.

**Configuración externa y relaciones:** a) **Cuerpo:** en este se distinguen dos caras, tres bordes y tres ángulos:

**Cara anterior o vesical** con la que forma un fondo de saco vesicouterino al reflejarse el peritoneo sobre la vejiga y el cuerpo uterino.

**Cara posterior o intestinal**, la cual está recubierta totalmente por el peritoneo, que se extiende hasta el istmo, desciende a la cara posterior de la vagina y se refleja sobre el recto constituyendo el fondo de saco recto-uterino (fondo de saco de Douglas) que es la parte de más declive en la cavidad abdomino-pélvica.

Los bordes laterales son redondos y tienen una relación directa con el ligamento ancho del útero, y se extienden hasta la pared y piso de la pelvis. Entre estas dos hojas del ligamento ancho se hace un espacio virtual llamado parametrio, el cual contiene los vasos, nervios y linfáticos, y a lo largo de los vasos uterinos se encuentra el conducto longitudinal del epoóforo. El borde superior está representado por el fondo uterino, que es grueso y redondo y está tapizado por el peritoneo.

Los ángulos laterales comprenden los cuernos del útero y tienen continuidad con el istmo de la trompa. De cada uno de ellos parte también el ligamento redondo del útero y el ligamento utero-ovárico de cada lado.

b) Istmo del útero: Resulta de la unión entre el cuerpo y el cuello uterino y en su cara anterior corresponde a la pared posterior de la vejiga y el fondo de saco vesicouterino, y la posterior con el fondo de saco de Douglas al igual que en el cuerpo del útero.

c) La inserción del cuello en la vagina lo divide en tres partes: supravaginal, vaginal e intravaginal. Tiene un orificio (cervical o cérvix) que se continúa con el istmo, llamado canal cervical, que llega a la cavidad uterina del cuerpo.

Estructura: La pared uterina tiene aproximadamente 1 cm de espesor y está compuesta de 3 capas: la superficial llamada serosa, la intermedia compuesta por el músculo uterino también llamado miometrio y la profunda, que es la capa mucosa.

Ligamentos del útero: Los que dan fijación son: Ligamentos cardinales o parametrios, los cuales son una continuación del ligamento ancho que en el piso pélvico forman un tejido fibromuscular resistente, y en número de dos a cada lado del istmo se fijan a la pared pélvica. Y los ligamentos útero-sacos, los cuales se insertan en la parte posterior del istmo, rodean el recto y se insertan en el sacro.

Los ligamentos que dan dirección, como los redondos que se originan en los cuernos uterinos, tienen una longitud de 15 cm, se adosan a la pared pélvica y están recubiertos por el ligamento ancho. Los ligamentos redondos salen de la cavidad pélvica a través del anillo inguinal profundo y el anillo superficial, fijándose en el monte de Venus y los labios mayores de la vulva y en el pubis.

Los ligamentos anchos recubren la parte anterior del cuerpo uterino y la posterior, formando en su nivel más bajo el fondo de saco de Douglas y hacia los lados se continúan con el peritoneo de la pared pélvica. Entre las dos hojas de este ligamento se encuentra el parametrio, un espacio donde atraviesan nervios, arterias, venas y linfáticos a lo largo de los dos bordes externos del útero.

Hay unos ligamentos de los que realmente no se ha encontrado una función importante, ya que son muy delgados: son los llamados pubovesico-uterinos, que en número de dos se fijan en el pubis, atraviesan la vejiga y se adosan en la unión del cuerpo con el istmo. Según algunos autores, son los que forman los pilares de la vejiga en la cirugía tanto

por vía abdominal como por vía vaginal. El sistema de sostén del útero, aunque no son ligamentos, está formado fundamentalmente por los músculos elevadores del ano, particularmente por sus haces puborrectales, completado por el diafragma urogenital (músculos, fascias y ligamentos del piso de la pelvis).

Irrigación e inervación: Proviene de la arteria uterina, rama de la hipogástrica, y recorre por el ligamento ancho a 1.5 cm o 2 cm por fuera del istmo, cruza por delante del uréter y se divide en dos ramas tuboováricas, y en algunas ocasiones proporciona una arteria accesoria a la vagina. Las venas terminan en la vena iliaca interna y se comunican hacia arriba con las ováricas y por abajo con las hemorroidales superiores. La inervación proviene del plexo hipogástrico con fibras simpáticas y parasimpáticas.

## **La vagina**

La vagina es un conducto que se extiende del cuello uterino hasta la vulva. Es el órgano donde se efectúa la copulación y permite el paso de los espermatozoides al canal cervical, a la cavidad pélvica y a las trompas de Falopio.

La descripción anatómica de la vagina es como sigue:

Relaciones: Su cara anterior, en su parte superior, está en relación con la vejiga y con la parte terminal de los uréteres. La cara posterior, en sus dos tercios inferiores, lo hace con el recto, y su tercio superior corresponde al fondo de saco de Douglas. Los bordes laterales se relacionan con la base de los ligamentos anchos por el uréter, la arteria uterina y el plexo vaginal venoso, y en su parte inferior con la porción perineal de la vagina y los diferentes planos del perineo. El extremo superior está separado por un fondo de saco anterior, posterior y lateral, por la inserción del cuello uterino. El fondo de saco posterior está relacionado íntimamente con el fondo de saco de Douglas y es más profundo que el anterior. El extremo inferior desemboca en el fondo del vestíbulo de la vulva, la cual está separada en la mujer virgen por el himen; este último puede tener varias formas: semilunar, anular, perforado, labiado, etc. Después del parto se dejan partes del himen que se llaman carúnculas mirtiformes, y

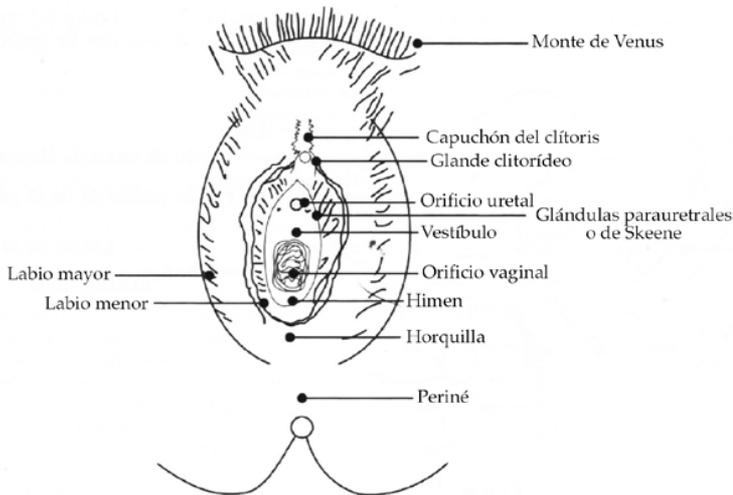
después del primer coito que desgarrar el himen se denominan carúnculas himenales.

**Configuración interior:** Consta de dos paredes, las cuales se adosan. En su extremo inferior y cara anterior hay una eminencia notable que se denomina tubérculo vaginal. La vagina está constituida por tres planos o capas: la externa fibrosa, la media muscular y la interna o mucosa.

**Irrigación e inervación:** Se da por la arteria vaginal, rama de la hipogástrica, y en menor caudal por la vesical inferior y la hemorroidalmedia. Los nervios del plexo hipogástrico y los linfáticos drenan a los ganglios iliacos externos e hipogástricos y, en raras ocasiones, a los del promontorio.

## La vulva

Se llama así a los órganos genitales externos de la mujer. Tiene la forma de una depresión, limitada a cada lado por dos repliegues cutáneos: los labios mayores y los menores. En el fondo de esta depresión se encuentran la uretra y la vagina (véase la figura 3).



**Figura 3.** Vulva

Estructura: *a)* El monte de Venus, que es una eminencia redondeada, prominente, situada en la parte externa anterior de la vulva, y por delante de la sínfisis del pubis de una a otra ingle. Su espesor es de 2 cm a 3 cm, pero puede llegar en la mujer obesa hasta a 8 cm. Es lampiña en el feto y en la niña, y en la mujer (ya después de la pubertad) está cubierta de pelos largos y gruesos. En su espesor hay tejido celular y grasa. Los linfáticos terminan en los ganglios de la ingle y su irrigación proviene de las pudendas internas, y las venas drenan a la safena interna y al femoral. Como característica propia, el implante del pelo pubiano es triangular, con base superior (implantación ginecoide). *b)* Los labios mayores, que son dos grandes repliegues cutáneos que miden de 8 cm a 9 cm de longitud y 2 cm de altura. Tienen una cara interna sin pelos y de apariencia mucosa, un extremo anterior cubierto de pelos llamado Monte de Venus y un extremo inferior libre. Estos repliegues o labios están formados por piel, fibras musculares lisas, tejido celular adiposo subcutáneo y una membrana fibroelástica. *c)* Los labios menores, que son dos repliegues cutáneos de apariencia mucosa situados por dentro de los labios mayores. Tienen 3 cm de longitud y 1 cm de altura. Están desprovistos totalmente de pelos y, por lo regular, son ocultados por los labios mayores en la mujer de mediana edad, no así en la prepúber o en la tercera edad. En el extremo superior o anterior forma el capuchón y el frenillo del clítoris. *d)* El vestíbulo, que es una reducida región, lisa, de color rosado, limitada a ambos lados por los labios menores, por delante por el clítoris y por atrás por el meato urinario y el orificio de la vagina. En la línea media entre el clítoris y el meato, a menudo se observa la brida muscular de Pozzi, pocas veces descrita. *e)* El meato urinario, que es el extremo distal de la uretra. *f)* El clítoris, que es el homólogo del pene del hombre. Es un órgano impar y medio, situado en la parte anterior y superior de la vulva. Este tiene su origen en las ramas isquiopubianas por dos mitades afiladas laterales, que son sus raíces. Estas se unen entre sí en la línea media para formar el cuerpo del clítoris. Este tiene una forma cilíndrica y mide de 6 cm a 7 cm de largo por 6 mm de ancho. Cuando hay erección crece ligeramente en dimensiones. En cuanto a sus relaciones, está situado por encima de los labios mayores, en su porción oculta o en su porción libre

cubierta por el prepucio; por abajo está unida a los labios menores por un repliegue mucoso que es el frenillo. Sus vasos y nervios proceden de la arteria pudenda interna y del nervio pudendo interno. Las venas desembocan en el plexo de Santorini en su mayor parte y en el plexo de Kobelt. Los linfáticos terminan en el grupo superointerno de la ingle.

g) Las glándulas anexas: Glándulas uretrales y periuretrales anexas, que están en la superficie interior de la uretra y de preferencia en su parte inferior y en las paredes laterales; son, además, numerosas. Las glándulas vulvovaginales o de Bartholin, una derecha y otra izquierda, son arracimadas y están situadas en las partes lateral y posterior de la vagina, a un centímetro de su entrada. Son pequeñas en la niñez y se desarrollan en la pubertad. Miden aproximadamente 12 mm de largo y 8 mm de ancho, y tienen una forma ovoide plana transversal. Su conducto excretor mide de 1.5 cm a 2 cm de largo y se abre por un orificio redondeado, en un surco que separa los labios menores del himen. Una de sus funciones es lubricar las partes genitales, pero es también asiento de múltiples infecciones.

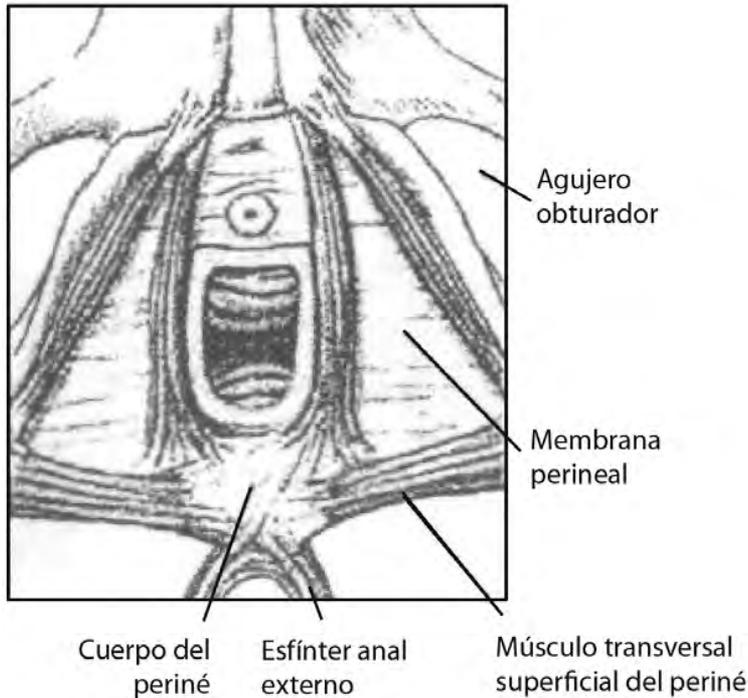
La irrigación de la vulva está dada por la pudenda interna y los linfáticos drenan hacia los linfáticos de la ingle. El principal nervio es el pudendo interno.

### **Músculos y aponeurosis del perineo de la mujer**

Los músculos del perineo de la mujer son nueve. Iniciaremos su descripción de afuera hacia adentro (véase la figura 4):

Transverso superficial del perineo: Se inserta en la cara interna de las tuberosidades isquiáticas, desde ahí se dirigen sus haces hacia adentro y termina en una vaina aponeurótica llamada rafe medio. Cuando se contraen los músculos del periné se tensa dicho rafe.

Isquicavernoso: Nace del isquión y en la rama isquiopubiana. Desde ahí se dirige hacia adentro, para terminar en el clítoris a nivel de su ángulo o codo. Baja el clítoris y, en el momento del coito, aplica el glande clitorideo contra el pene.



**Figura 4.** Músculos del periné

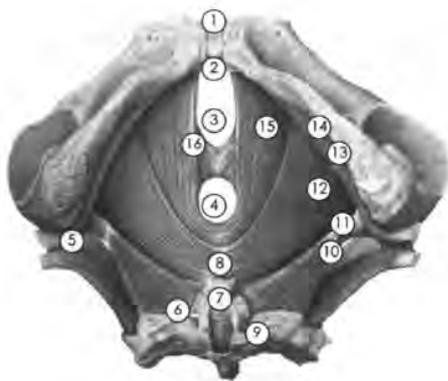
**Bulbocavernoso:** Se origina en el rafe medio perianal y desde ahí se dirige hacia el cono o ángulo del clítoris, para terminar en la cara dorsal del clítoris y del ligamento suspensorio, reuniéndose al del lado contrario, con lo que forma en todo el circuito del orificio vulvar una especie de anillo, que es el constrictor de la vagina y tiene por acción estrechar el orificio inferior de esta (puede incluso haber casos de vaginismo intenso que evitan el coito), y también bajar el clítoris para ponerlo en contacto con el pene; comprime la vena dorsal del clítoris y comprime lateralmente el bulbo y las glándulas de Bartholin.

**Músculo de Guthrie:** Está colocado entre las dos hojas de la aponeurosis perineal media. Sus fibras se dividen en posteriores, que pasan por detrás de la vagina; medias, que pasan por delante de la vagina y anteriores, que pasan por delante de la uretra.

**Músculo de Wilson:** Es un pequeño músculo que tiene su origen en el ligamento subpúbico; dirigiéndose a la uretra, se entrecruza por debajo de este conducto con el del lado opuesto.

**Esfínter externo:** Inicia por arriba del cuello vesical y se extiende hasta el meato urinario. En la parte más superior constituye un anillo completo, que rodea el esfínter liso a modo de manguito. Hacia abajo sólo forma un semianillo, cuyos extremos se fijan a la pared anterior de la vagina.

**El esfínter externo del ano:** Es un músculo constrictor que rodea al orificio anal y que puede ser causa de desgarros por traumatismo, como puede suceder en un parto mal atendido. Se inserta por detrás del ano en el rafe anococcígeo y por adelante del ano en el rafe anobulbar (véase la figura 5).



1. Sínfisis pubiana
2. Uretra
3. Vagina
4. Recto
5. Espina isquiática
6. Ligamento sacroespinoso
7. Coxis
8. M
9. Sacro
10. Ligamento sacroespinoso
11. Espina isquiática
12. Músculo ileococcígeo (plato del elevador)
13. Músculo obturador interno
14. Arco tendinoso
15. Músculo pubococcígeo (elevador del ano)
16. Pilar del músculo pubococcígeo

**Figura 5.** Músculo elevador del ano

**Músculo elevador del ano:** Es un músculo delgado, resistente, aplanado, muy ancho, de forma triangular, que va de la pared anterolateral de la pelvis a la región del ano. Se distinguen en él una porción interna y una externa. La externa se origina en la rama descendente y en la rama horizontal del pubis, en el arcus tendineus y en la espina ciática. De ahí sus fibras se extienden por detrás del recto, donde en su mayor parte se entrecruzan con las del lado opuesto. La porción interna nace por dentro y encima de la precedente, en las dos ramas del pubis. Después

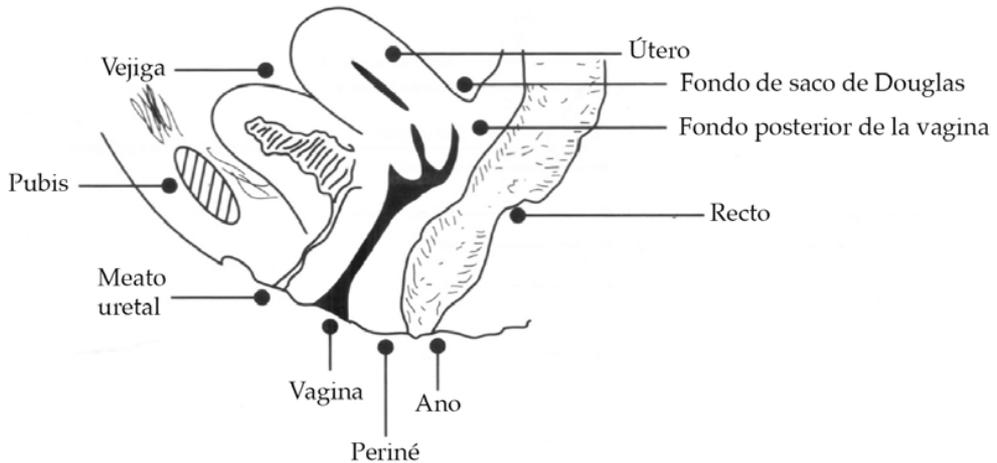
se dirige de adelante hacia atrás, cruza las paredes laterales de la vagina (de 2 cm a 3 cm por arriba de la vulva) para ir a terminar en la línea media, detrás de este conducto. Se hace notar que los manojos del lado opuesto forman una especie de cincha que comprime lateralmente la vagina, al mismo tiempo que la empuja o la aplica contra la sínfisis pubiana. Se considera a este músculo el más importante del periné, ya que da contención a los órganos pelvianos y evita su prolapso, sostiene la vagina y ayuda a la defecación. Este importante músculo tiene cuatro haces: pubovaginal, pubouretral, puborrectal e ileococcígeo (los cuales forman el diafragma pélvico) (véase la figura 5).

Izquicoccígeo: Es un pequeño músculo aplanado y de forma triangular situado por atrás del músculo elevador del ano. Se inserta en la espina ciática y en el pequeño ligamento sacrociático, y por otra parte en el borde del cóccix y del sacro. Está constituido por manojos musculares y fibrosos en menor parte (es homólogo del abductor de la cola de los animales).

En cuanto las aponeurosis del perineo contamos: *a)* La aponeurosis perineal superficial, que ocupa el espacio triangular circunscrito por las dos ramas isquiopubianas; en la línea media, se abre un ancho orificio para el conducto vulvovaginal. *b)* La aponeurosis perineal media, de importancia particular, presenta un orificio que corresponde al uretrovaginal. *c)* La aponeurosis perineal profunda o pelviana, que tiene como particularidad que es penetrada y rebasada por la vagina.

#### *Algunos datos de importancia*

La arteria iliaca interna o hipogástrica se extiende en 11 ramas divididas como sigue: cinco ramas viscerales: la uterina, la vaginal, la vesical inferior, la hemorroidal media y la arteria umbilical; dos ramas parietales intrapélvicas: la iliolumbar y las sacras laterales; y las ramas extrapélvicas: la obturatriz, la glútea, la isquiática y la pudenda interna (esta última arteria es acompañada por la vena y el nervio a nivel de la espina ciática y se considera la arteria más importante que irriga el periné) (véase la figura 6).



**Figura 6.** Corte sagital de la pelvis y sus relaciones

La arteria iliaca externa continúa su trayecto hasta el arco crural y, antes de atravesarlo para llamarse arteria femoral, se desarrolla en dos ramas: la arteria circunfleja iliaca y la arteria epigástrica, que se une a la arteria mamaria interna en su trayecto ascendente sobre el músculo recto anterior del abdomen.

Los nervios más importantes del perineo son el abdominogenital mayor, el abdominogenital menor y el genitocrural, que provienen del plexo lumbar y el sacro.

Finalmente, mencionamos los músculos del diafragma urogenital, que refuerzan el diafragma pélvico y están íntimamente relacionados con la vagina y con la uretra. Están encerrados entre la fascia inferior y superior del diafragma urogenital. Estos músculos incluyen el transverso profundo del periné y el esfínter de la uretra.

## Bibliografía

LOCKART, R. D., G. F. Hamilton y F. W. Fyfe. *Anatomía humana*. 1a ed., Nueva Editorial Panamericana, México, 1965.

ROCK, John y Howard Jones. *Te Linde. Ginecología quirúrgica*. 9a ed., Editorial Médica Panamericana, Argentina, 2006.

ROUVIERE H. y A. Delmas. *Anatomía humana*. 11a ed., MASSON, Barcelona, 2005.

TESTUD L. y A. Latarje. *Tratado de anatomía humana*. 4a ed., Salvat, Barcelona, 1978.



## 6. EMBRIOLOGÍA DEL APARATO GENITAL

*Francisco J. Nachón G.*<sup>8</sup>

Las gónadas inician su formación muy precozmente en la vida intrauterina. Así, el sexo genético está determinado desde el mismo momento de la concepción, pero la diferencia morfológica de las gónadas del feto para los distintos sexos sólo se efectúa después, cuando tiene lugar la diferenciación sexual.

Hay dos etapas diferentes que observamos claramente: la primera es la etapa inicial de formación de las gónadas indiferenciadas, y la otra es la diferenciación sexual de las gónadas.

La formación de estas gónadas tiene lugar a partir de la quinta semana de embarazo como un engrosamiento situado a ambos lados del mesenterio dorsal, a lo largo de la zona ventrocraneal del mesonefros. Con el desarrollo del feto se forma un esbozo gonadal que hace prominencia en la cavidad celómica o peritoneal, la cual queda situada por dentro del mesonefros.

El inicio de la formación de las gónadas se acompaña de la llegada de células germinales primordiales que penetran en el epiterio celómico y el mesenquimatoso, y de la liberación y migración de células mesofrénicas.

---

<sup>8</sup> Francisco J. Nachón García es investigador del Instituto de Ciencias de la Salud y profesor de la Facultad de Medicina-Xalapa de la Universidad Veracruzana.

## **Células germinales primordiales**

Estas células se originan fuera de la gónada, en el saco vitelino, aunque algunos estudios recientes sugieren que se derivan del ectodermo y de ahí emigran a la raíz del mesenterio para alcanzar y penetrar en la gónada primitiva. La emigración se produce entre la cuarta y la sexta semana de gestación y así llega al esbozo gonadal, que es imprescindible, aunque no suficiente, para su desarrollo.

Durante su migración, las células germinales aumentan rápidamente su número a partir de la quinta semana de gestación (se calcula que en esta etapa la cantidad oscila entre 700 y 1300), y después de la octava semana se incrementa la cifra hasta alcanzar las 600 000 (se desconoce los factores que regulan esta proliferación de células germinales).

## **Papel del mesonefros y del epitelio celómico**

El mesonefros es una de las tres estructuras que en el feto sucesivamente desarrollan el riñón, y desempeña un importante papel en el desarrollo de las gónadas, aportando la masa de células en el esbozo gonadal.

En la fase inicial del desarrollo de las gónadas, antes de la diferenciación sexual, éstas se constituyen de tejido mesenquimatoso laxo y de masas de células mesofrénicas, que pronto reciben también vascularización e inervación.

En el proceso migratorio que llevan a cabo, estas células germinales quedan con frecuencia englobadas en el epitelio, pero en el curso del desarrollo gonadal se las observa más profundamente en el interior de cordones o grupos de células del epitelio, que penetraron en el mesénquima. Lo anterior ha hecho suponer que las células de la granulosa y las sertoli, que se originan a partir de estos cordones o grupos de células que contienen células germinales, tienen un doble origen: el epitelio y el mesonefros.

## Diferenciación de las gónadas

El sexo gonadal, o sea, la presencia del ovario o testículo en la especie humana, está provocado por el sexo genético. La presencia de cromosomas  $\gamma$  en el cariotipo, en asociación con uno o más cromosomas  $x$ , generan el desarrollo de un testículo, mientras que la presencia de dos cromosomas  $x$  determinan la presencia del ovario. Se sabe que el cromosoma  $\gamma$  es portador de una sustancia que impulsa la diferenciación testicular, que ha sido denominado factor determinante testicular y que está localizado en el brazo corto del cromosoma  $\gamma$ .

La diferenciación del ovario se inicia entre la octava y la novena semana del embarazo, o sea, dos semanas después respecto del testículo, y se realiza mediante tres acontecimientos importantes: *a)* inicio de la meiosis de las células germinales; *b)* formación de folículos y *c)* otros tipos celulares productores de esteroides.

## Inicio de la meiosis de las células germinales

El comienzo de la meiosis en el ovario fetal se retrasa de dos a tres semanas respecto a otras especies de mamíferos, pero a pesar de ello la producción previa de esteroides es muy pequeña o nula. Uno de los caracteres más importantes de la diferenciación del ovario es que todas las células germinales inician la meiosis en la fase precoz de la vida fetal, aunque dicha meiosis inicia en las células germinales situadas en la zona interna de la corteza de la gónada.

Las células germinales femeninas inician precozmente su primera división meiótica, y luego se detiene. Esta detención de la meiosis se efectúa al final de la profase y así permanece, en fase inerte, hasta después del nacimiento y, en la vida adulta, hacia la ovulación (cronológicamente entre la pubertad y la menopausia). La segunda división meiótica tiene lugar en el adulto y sólo se completa si ha habido ovulación; al igual que la primera división meiótica, se originan dos células de distinto tamaño, la más pequeña de tipo abortivo, llamada segundo corpúsculo.

El número de células germinales que preceden el inicio de la meiosis alcanza el número máximo hacia el quinto mes de vida fetal y es de alrededor de siete millones; después desciende bruscamente, en el nacimiento, a sólo dos millones.

La formación de los folículos se inicia en la zona interna de la capa cortical del ovario fetal, cuando los ovocitos están en estadio de diplo-teno, y se cree que el mesonefros ejerce un papel estimulante sobre la capacidad de supervivencia y de crecimiento de los ovocitos en los estadios precoces; en cambio, ejerce una acción inhibidora en la posterior vida fetal.

Aproximadamente a las 12 semanas se ha observado que el ovario fetal humano muestra signos ultraestructurales de reproducir esteroides. Hacia la semana 13 de vida fetal se encuentran en el ovario las denominadas células hiliares.

La diferenciación del testículo inicia entre la sexta y la séptima semana del embarazo, y se da en dos procesos importantes: *a)* la inclusión de las células germinales en el interior de los cordones gesticulares; *b)* la diferenciación de los tipos celulares: las células de Sertoli, situadas en el interior de los cordones testiculares, y las células de Leydig, localizadas fuera de ellos.

### **Células de Sertoli y de Leydig**

Estas células se originan fundamentalmente en el mesonefros, aunque también el epitelio celómico contribuye a ello. No hay pruebas de que las células de Sertoli produzcan esteroides. La hipófisis fetal, con su producción de gonadotropinas, desempeña un papel importante en la diferenciación y mantenimiento de las células de Leydig; por el contrario, el ovario fetal es capaz de sintetizar estrógenos así como de transformar los andrógenos en estrógenos; por lo tanto, el ovario fetal es capaz de producir esteroides en los últimos días de la gestación.

## **Desarrollo del tracto genital**

La diferenciación sexual del tracto genital se realiza después de que las gónadas inician la producción hormonal correspondiente. En esta diferenciación se forman los conductos de Wolff y los conductos de Müller.

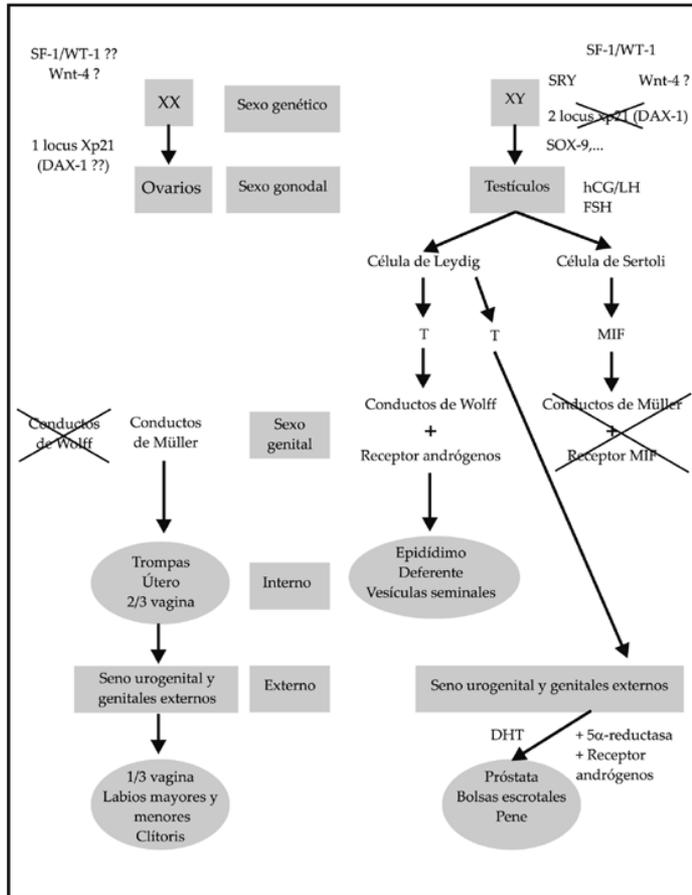
Los conductos de Wolff se originan antes que los conductos de Müller; los primeros inician su formación antes que la gónada, mientras que los de Müller se desarrollan al mismo tiempo que lo hace ésta. Los conductos de Wolff se extienden desde el mesonefros hasta el seno grogenital, mientras que los de Müller se originan como una invaginación del celoma (futuro ostium abdominal de la trompa), al lado de la extremidad craneal del conducto mesonéfrico, y se extienden hasta alcanzar el seno urogenital o zona de la cloaca separada del recto. A partir de este momento, el feto dispone de los conductos de Wolff y de los conductos de Müller, pero la diferenciación sexual del tracto genital en realidad aún no ha comenzado.

## **Diferenciación del tracto genital en sentido femenino**

Esta diferenciación se realiza a partir de los conductos de Müller. La porción inferior de ambos conductos se aproximan y, finalmente, se fusionan, mientras que la zona superior de los conductos no fusionados da lugar a las trompas como órgano par y simétrico, al tiempo que se desarrolla la capa muscular y el epitelio tubárico, y se diferencian los tres segmentos (ampolla, istmo y zona intramural) durante la vida fetal. La porción inferior ya fusionada origina el útero, en el cual se diferencia el cuerpo y el cuello.

La porción inferior de los conductos de Müller constituye la zona superior de la vagina. Es importante mencionar que los conductos de Wolff inician su regresión inmediatamente después del final del tercer trimestre de la gestación, y en la vida adulta sólo quedan algunos túbulos junto al ovario, que constituyen el epoóforo.

La diferenciación sexual del tracto genital femenino, al contrario del masculino, no precisa del estímulo de la gónada.



**Figura 1.** Esquema de la diferenciación sexual genética, gonadal y genital en el feto humano

### Diferenciación sexual de los genitales externos

Como todo el aparato genital, los genitales externos son idénticos para ambos sexos en las fases precoces del desarrollo. La cloaca primitiva queda dividida por un tabique transversal en dos compartimentos: uno anterior, o urogenital, y otro posterior, o rectal.

Contrariamente a los genitales internos, que tienen diferente punto de origen para cada sexo (conductos de Müller en la mujer y conductos de Wolff en el hombre), los genitales externos se originan de las mismas estructuras en ambos sexos: *a)* el seno urogenital: en el varón la próstata y la uretra prostática, y en la mujer los dos tercios inferiores de la vagina y de la uretra; *b)* el tubérculo genital: en el hombre da lugar al glande y en la mujer al clítoris; *c)* la protuberancia genital constituye el escroto en el hombre y los labios mayores en la mujer; *d)* los pliegues genitales forman los labios menores en la mujer y el resto del pene en el hombre.

Por último debemos recordar que la diferenciación de los genitales externos inicia a partir de las 10 semanas de gestación (véase la figura 1).

## **Bibliografía**

- LANGMAN, J. *Embriología médica*. 10a ed., Médica Panamericana, Argentina, 2008.
- MOORE, K. *Embriología clínica*. 8a ed., Elsevier, España, 2008.
- PÉREZ, S. A. *Ginecología*. 2a ed., Publicaciones Técnicas Mediterráneo, México, 1995.



## II. Endocrinología, endocrinopatías, menopausia y esterilidad



## 7. NEUROENDOCRINOLOGÍA DEL CICLO MENSTRUAL

La hipófisis tiene dos lóbulos que son independientes: la neurohipófisis, que contiene las hormonas oxitocina y vasopresina, que tienen una conexión neuronal al sistema nervioso y son secretadas por el núcleo supraóptico y paraventricular. El segundo es la adenohipófisis que, a diferencia de la neurohipófisis, tiene un sistema de irrigación sanguínea (sistema porta-hipofisiario) la cual se comunica con el hipotálamo. La adenohipófisis está formada por cinco tipos de células: lactotrofas, que secretan prolactina; tiotropas, que producen TSH; somatotropas, que secretan la hormona del crecimiento; corticotropas, que producen la ACTH; y las células gonadotropas, que son las encargadas de producir gonadotropinas (FSH y LH).

Las gonadotropinas se sintetizan a partir del estímulo de la hormona liberadora de gonadotropinas (GNRH) sobre las células gonadotropas de la adenohipófisis y determinan su frecuencia y amplitud en la pulsatilidad (liberación). Pertenecen a la familia de las glicoproteínas formadas por la FSH, la LH, la hormona gonadotropina coriónica (HGC) y la tiotropina (TSH), las cuales contienen dos subunidades: la alfa y la beta. Las gonadotropinas (FSH y LH) son las hormonas principales en la foliculogénesis, y desempeñan un papel fundamental en el crecimiento y proliferación de las células foliculares del ovario, promoviendo la capacidad de las células de la granulosa y de la teca de los folículos en crecimiento para sintetizar esteroides sexuales. De igual forma, la LH interviene, y, en menor proporción, la FSH, para que se produzca la ovulación y la función del cuerpo lúteo, antes de que ocurra la implantación.

La FSH interviene en la foliculogénesis estimulando la proliferación y síntesis esteroidogénica y sólo se encuentran receptores de esta hormona en las células de la granulosa del ovario. También interviene en la maduración de un número indeterminado de folículos para que por lo regular madure uno y ocurra la ovulación (cuando el folículo ovárico libera al óvulo); o sea que el crecimiento folicular depende del estímulo de la FSH y propicia la presencia de receptores para la LH a nivel de las células de la granulosa en los folículos preantrales o preovulatorio, de modo que pueda darse la ovulación. La inhibición de la FSH en la fase lútea se debe principalmente al estradiol, junto con la progesterona, y se vuelve a elevar con la involución del cuerpo lúteo, que es la principal fuente de esteroides sexuales (estradiol y progesterona).

En cuanto a la ovulación, esta ocurre después del desarrollo del folículo preovulatorio; la producción de esteroides (estrógenos) es fundamental para la presencia del pico de LH; por lo tanto, la elevación de estrógenos durante 36 horas previas es suficiente para liberar el pico máximo de LH y así pueda producirse la ovulación. La elevación súbita de LH conlleva la maduración del folículo, su luteinización y la expulsión del óvulo (ovulación).

Se ha comprobado que para que exista un ciclo menstrual normal hace falta un generador de pulsos de GNRH para una liberación pulsátil y periódica de esta hormona. En la mujer menstruante la periodicidad de los pulsos de GNRH es de aproximadamente 60 a 100 minutos cada vez, y esta actividad del generador de pulsos está mediada por neurotransmisores como la dopamina y la norepinefrina que modulan la pulsatilidad de GNRH a nivel del hipotálamo. La dopamina tiene un efecto inhibitor sobre los pulsos de la GNRH y la secreción de prolactina y la norepinefrina tiene un efecto estimulante en su secreción. Los opioides endógenos también inhiben la pulsatilidad de la GNRH.

La GNRH es un decapeptido codificado por gen, localizado en el brazo corto del cromosoma 8, y la síntesis se hace en las neuronas del núcleo arcuato. Su vida media es de aproximadamente dos a cuatro minutos debido a su rápida degradación; por esta razón es difícil realizar determinaciones de la hormona. Se sabe que la amplitud y la frecuencia de la secreción de GNRH varían dependiendo de la fase del ci-

clo folicular en que se encuentre, observándose mayor pulsatilidad en la fase estrogénica pero con menor amplitud, comparada con la fase lútea. Según algunos autores, la secreción de GNRH y la relación de ésta con neurohormonas (dopamina, norepinefrina, serotonina, endorfinas, etc.), gonadotropinas hipofisarias y esteroides de las gónadas permite su retroalimentación tanto negativa como positiva. Estas son:

Retroalimentación de asa larga: Se refiere a los efectos que producen los esteroides ováricos sobre los pulsos (pulsatilidad) de GNRH y las gonadotropinas hipofisarias.

Retroalimentación de asa corta: Es aquella en que las hormonas hipofisarias condicionan su propia secreción mediante efectos que la inhiben o estimulan en el hipotálamo.

Retroalimentación de asa ultracorta: Es la inhibición de la GNRH sobre su propia secreción por medio de neurotransmisores.

Otra acción de la GNRH es que básicamente evita el rechazo de las células gonadotropas a su exposición continua, y así produce y estimula la síntesis de la hormona folículo estimulante (FSH) y luteinizante (LH).

### **Resumen: puntos clave**

1. La secreción de GNRH pulsátil debe estar dentro de un rango crítico para tener una frecuencia y amplitud óptima. Esto es absolutamente necesario para la función reproductiva normal.

2. La GNRH tiene sólo acciones positivas en la hipófisis anterior: síntesis y almacenamiento, activación y secreción de las gonadotropinas. Las gonadotropinas son secretadas de forma pulsátil en respuesta similar a la liberación pulsátil de GNRH.

3. Los niveles bajos de estrógeno mejoran la síntesis y almacenamiento de la FSH y de la LH, tienen poco efecto sobre la secreción de LH, e inhiben la secreción de FSH.

4. Los altos niveles de estrógenos inducen el aumento de LH en la mitad del ciclo, y los altos niveles constantes de estrógeno llevan a una sostenida elevación de la secreción de LH.

5. Los niveles bajos de la progesterona que actúa a nivel de la glándula hipófisis mejoran la respuesta de la LH a la GNRH y son responsables del aumento de la FSH a la mitad del ciclo.

6. Los altos niveles de progesterona inhiben la secreción hipofisaria de gonadotropinas por la inhibición de los pulsos de GNRH en el hipotálamo. Además, los altos niveles de progesterona antagonizan la respuesta de la hipófisis a la GNRH, al interferir con la acción de los estrógenos.

## Bibliografía

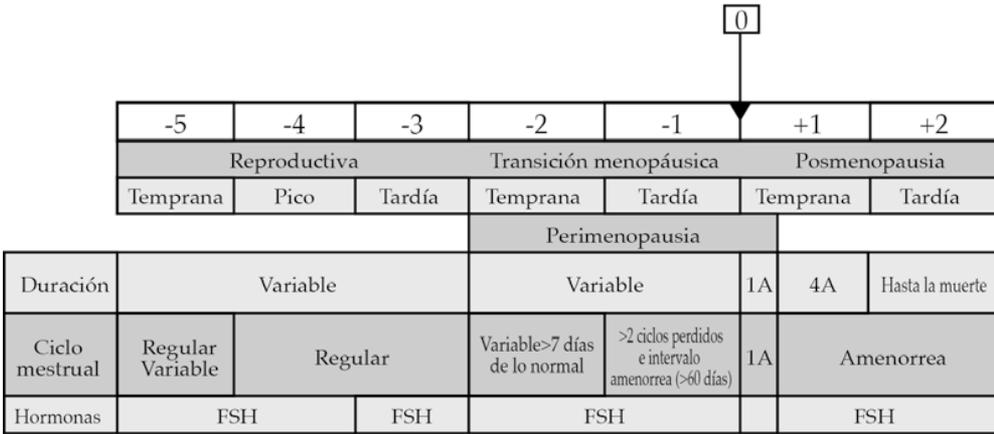
- AYALA, R. A. *Medicina de la reproducción humana*. 2a ed., Editores de Textos Mexicanos, s. a. de c. v., México, 2006.
- BECKMANN, R. C. *et al. Obstetricia y ginecología*. 7a ed., The American College of Obstetricians and Gynecologists, Estados Unidos, 2015.
- CABRERO-ROURA, L. *Tratado de ginecología y obstetricia, ginecología y medicina de la reproducción*. 2a ed., Editorial Médica Panamericana, Madrid, 2013.
- KABLY, A. A. y A. J. Ruiz. "Comportamiento neuroendocrino, foliculogénesis y ovulación", *Ginecología y reproducción humana*. 1a ed., vol. 2, Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia, A. C., 2006, pp. 261-271.
- PROVENZANO, S., D. Lange y S. Tatti. *Manual de ginecología*. 1a ed., Hábeas, Rosario, Argentina, 2006.
- SPEROFF, L. O. y A. M. Fritz. *Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad*. 7a ed., Lippincott Williams and Wilkins, Madrid, 2006.
- VÁZQUEZ MARTÍNEZ DE VELASCO, J. E., A. I. Hernández Estrada, Lemionet-Escanero y Y. Hernández Balderas. "Síndromes ginecoendocrinos", *Gineco-Obstetricia 4*. 1a ed., Editores Intersistemas, México DF, 2014.

## 8. SÍNDROME DE ESTROGENISMO PERSISTENTE Y SÍNDROME HIPOESTROGÉNICO

### **Síndrome de estrogenismo persistente**

Aun hoy en día, varios autores continúan utilizando términos diferentes para el estrogenismo persistente como hiperestrogenismo o insuficiencia ovárica ovulatoria. Este trastorno es de extrema importancia por su elevada frecuencia y manifestaciones clínicas variadas. La alteración estrogénica surge en diversos niveles anatomofisiológicos como el eje hipotálamo-hipófisis-ovario, en el que se pueden producir señales anormales o erróneas en la producción o liberación de gonadotropinas, lo que puede llegar a bloquear el mecanismo de ovulación (anovulación), por lo que no se produce el cuerpo amarillo y la consecuente producción de progesterona principalmente, lo que da lugar a ciclos monofásicos, es decir, anovulatorios; esto se nombra insuficiencia ovárica anovulatoria, persistencia folicular o, actualmente, estrogenismo persistente.

Lo anterior da lugar a las manifestaciones persistentes de los estrógenos sin oposición de la progesterona, por lo que algunos continúan llamando a esto hiperestrogenismo, lo que no es correcto, ya que las concentraciones de estrógenos en la sangre se pueden encontrar en niveles normales y, sin embargo, producir síntomas como en la perimenopausia. En la actualidad, la clasificación de la vida reproductiva considera varios niveles, como las alteraciones menstruales, que son el espejo en la función ovárica y la consecuente producción de estrógenos y progesterona principalmente (véase la figura 1).



**Figura 1.** Sistema SRAW (Staging of Reproductive Aging in Women). Envejecimiento reproductivo, desde el inicio de la fertilidad hasta la menopausia

**Etiología**

La presencia del estrógeno persistente es la manifestación clínica final –a través de los órganos excretores– de una alteración del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

El sistema nervioso central (SNC) tiene mediadores bioquímicos que se denominan neurotransmisores reguladores (como la norepinefrina, dopamina, serotonina, melatonina etc.), para producir y regular la hormona liberadora de gonadotropinas (GNRH), que a su vez tienen influencia en la producción y regulación de la hormona folículo estimulante (FSH) y luteinizante (LH), a nivel hipotálamo-hipofisario, y éstas estimularán la producción a nivel ovárico de estrógenos, progesterona y andrógenos. Todo esto se combina para formar una cadena endocrina descendente: SNC-hipotálamo-hipófisis-ovarios.

Para que el ciclo menstrual se lleve a cabo normalmente debe haber un equilibrio de la parte neural del cerebro: la neuroendocrina y la endocrina. La parte neural ocupa la parte supraóptica, que funciona especialmente para la vida de relación, y se regula por múltiples conexiones

sinápticas de estructuras moleculares llamadas “neurotransmisores”, que se han identificado en el tubo digestivo –de donde se derivan sus nombres–, además de la acetilcolina, las catecolaminas (dopamina, epinefrina, norepinefrina), serotonina, opiáceos cerebrales (endorfinas, encefalinas, lipotropinas), neuropéptidos (gastrina, colecistocinina y péptido vasoactivo intestinal, entre otros).

La porción neuroendocrina está constituida por los núcleos arcuato y ventromediano en el hipotálamo, que actúan bajo impulsos neuronales; bajo su regulación secretan un decapeptido, la neurohormona conocida como GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas). Ésta a su vez se genera de forma pulsátil en frecuencia y amplitud, dando lugar a que llegue a las células del lóbulo anterior de la hipófisis (adenohipófisis) denominadas células gonadotropas, permitiendo estimular a éstas y llevar a cabo su producción y liberación de la hormona folículo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH), denominadas gonadotropinas, por la vía vascular de asa corta (hipotálamo-adenohipófisis). La LH y la FSH son glucoproteínas que llegan al ovario por la vía circulatoria de asa larga (adenohipófisis-ovario), según la señal recibida por los pulsos de GnRH, que luego estimulan el crecimiento folicular, su rotura (ovulación) y la conversión en cuerpo amarillo.

El cuerpo amarillo y el folículo elaboran hormonas esteroideas que actúan sobre los tejidos del aparato genital, como el endometrio, que se refiere como “el espejo de la función óvarica”.

El mecanismo de asa ultracorta se realiza entre las gonadotropinas hipofisiarias (LH, FSH) y la GnRH, así como los de asa larga entre las gonadotropinas y estrógenos (estradiol, que es el más abundante y potente) y hormonas del folículo como la inhibina o folistatina. El estradiol presenta una retroalimentación negativa para la FSH; cuando alcanza valores circulantes entre 100 pg/mL y 300 pg/mL, muestra una acción positiva que induce a la liberación súbita de altos niveles de LH, conocida como pico ovulatorio. El hipotálamo secreta en forma pulsátil con un ritmo circadiano, el cual también es influido en forma de retroalimentación o por el sistema nervioso, en el orden descendente antes mencionado.

El ovario es un órgano productor de esteroides en el que se pueden contemplar cinco compartimientos funcionales productores de esteroi-

des: el compartimiento estomático, la teca y células del hilio, que producen de manera predominante andrógenos, es decir, los precursores que pasan a las células de la granulosa del folículo, para ser transformados por éstas principalmente en estradiol. Casi todas las mujeres producen andrógenos para mantener la función ovárica (y otras de tipo fisiológico) normal. Los principales andrógenos son: sulfato de dehidriepiandrosterona, androstenodiona, testosterona, dehidrotestosterona. Cuando se rompe el folículo, la teca y las células granulosas se transforman con rapidez en el quinto compartimiento funcional, que es el cuerpo amarillo, productor exclusivo de progesterona y ayudante en la conversión de estrógenos. El cuerpo amarillo también produce inhibina A, mientras que la inhibina B está ausente durante la fase lútea.

Los esteroides ováricos tienen un efecto que no se limita al aparato reproductor: ejercen acciones metabólicas que son muy importantes en el metabolismo hidroelectrolítico y en el metabolismo de los hidratos de carbono y grasas. En el tejido conjuntivo favorecen la formación de colágeno y el depósito de calcio en los huesos. Los estrógenos se metabolizan en el hígado, conjugándose con el ion sulfato, que los hace más solubles y, así, el hígado los elimina mediante la vía biliar, para ser reabsorbidos y reingresarlos al hígado mediante el mecanismo denominado “circulación enterohepática de los estrógenos”. Algunos autores escriben que se debería considerar al hígado como parte del aparato reproductor, ya que influye en los factores de crecimiento que, a su vez, son importantes en el folículo ovárico y en la ovulación.

El tejido adiposo tiene la capacidad de metabolizar los esteroides, en especial los andrógenos, y convertirlos en estrona –que es un estrógeno débil–, misma que, al estar elevada, inhibe la liberación de gonadotropinas (por ejemplo, en pacientes obesas).

Por lo anteriormente descrito, el estrogenismo persistente puede clasificarse de distintas maneras:

Estrogenismo persistente puro: 1. Por su origen orgánico: ovárico y extraovárico. 2. Por su duración: agudo y crónico. 3. Por alteración del ritmo funcional: folículo persistente, folículo funcional, hiperplasia nodular del estroma ovárico, tumores ováricos feminizantes. 4. Extraovárico: suprarrenal, hipotiroidismo, hepático, nutricional, iatrogénico.

Hiperestrogenismo mixto: 1. Con andrógenos 2. Con progesterona.

Los ciclos monofásicos pueden ser episodios aislados e intercalados con ciclos difásicos normales. Los ciclos monofásicos (anovulatorios) pueden deberse a insuficiencia de células germinales, insuficiencia somática y atrofia, y se dividen en diferentes tipos: ciclos monofásicos cortos por alteración de maduración del folículo, ciclos de duración mediana por regresión del folículo antes de producirse la ovulación y ciclos prolongados por persistencia de un folículo maduro por periodos prolongados de 4 a 6 semanas.

En la clínica se sospecha el síndrome de estrogenismo persistente cuando hay trastornos menstruales en mujeres en etapa menstruante; puede ser por: una hemorragia uterina, falta de ovulación, ciclos menstruales cortos y largos, falta de menstruación, sangrado intermenstrual o esterilidad. Siempre debemos buscar descartar patología concomitante como alteraciones anatómicas y genéticas, cáncer, etcétera.

## Tratamiento

El tratamiento puede diferir en función de la causa: *a)* Por causa original que produce anovulación: de tipo endocrino como hipotiroidismo y el hiperandrogenismo suprarrenal. *b)* Por repercusión de una enfermedad general y ginecológica de la paciente: hemorragia que ocasiona anemia. *c)* Según qué nivel debemos corregir en la alteración: por ejemplo, si debemos dar tratamiento para la anovulación con fines reproductivos o tratamiento sintomático con anovulatorios. *d)* La edad cronológica y reproductiva de la paciente: cuando tiene deseos de procrear. *e)* Presencia de otros fenómenos concomitantes al estrogenismo: leiomiomatosis, endometriosis o mastopatías.

## Síndrome hipoestrogénico

El síndrome hipoestrogénico es todo aquello que tiene como origen común la deficiencia parcial o absoluta de estrógenos; por ejemplo, tene-

mos la insuficiencia ovárica primaria y la menopausia, que es el resultado del agotamiento folicular. Hay que tomar en cuenta que la grasa, la piel y el cerebro pueden seguir produciendo una cantidad pequeña de estrógenos. Esta es una causa de hipogonadismo (producción baja o nula de estrógenos) hipergonadotrópico (valores elevados de LH y FSH). Otras causas pueden ser alteraciones del eje hipotálamo-hipófisis-ovario como la producción o pulsatilidad anormal de la hormona liberadora de gonadotropias (GNRH), dando lugar al hipoestrogenismo hipogonadotrópico (valores bajos de LH y FSH) o hipoestrogenismo hipergonadotrópico.

La amenorrea hipergonadotrópica antes de los 40 años se llama insuficiencia ovárica prematura o menopausia precoz. Es un padecimiento multifactorial, ya que puede deberse a causas de origen cromosómico, genéticas, enzimáticas, iatrógenas o infecciosas, y ser originado por la desaparición de los folículos ováricos en cualquier etapa de la vida, ya sea prepuberal, puberal o reproductiva.

## Fisiopatología

La función ovárica se divide en tres partes: foliculogénesis (en sus distintas fases de reclutamiento, crecimiento, selección, dominancia y atresia), ovulación y formación del cuerpo lúteo. Cuando un factor patógeno produce insuficiencia ovárica de forma gradual, la primera en afectarse es la fase lútea, lo que provoca alteraciones menstruales, esterilidad, anovulación y, en casos severos, falta de desarrollo folicular, con la consecuente insuficiencia en la producción de estrógenos, por lo que el endometrio no es estimulado y se llega a la amenorrea. Un ejemplo es la premenopausia, en la que se observa un descenso paulatino en la producción estrogénica hasta llegar a la menopausia.

El climaterio se caracteriza por agotamiento folicular mediante el proceso de atresia, que es una variante de apoptosis o muerte celular programada. La transición a la menopausia está caracterizada por una secreción estrogénica errática que origina alteraciones menstruales hasta el cese de la menstruación, llamada menopausia. La menopausia se origina por una cascada de alteraciones del eje hipotálamo-hipófisis-

ovario, como alteración en la secreción pulsátil de GnRH para estimular la producción de las gonadotropinas hipofisarias, y éstas, a su vez, la de maduración folicular para que se produzcan estrógenos.

La primera gonadotropina en elevarse, en la fase folicular temprana, es la FSH, por envejecimiento de los folículos ováricos o una menor producción de inhibina B folicular, debido a la resistencia del folículo del ovario, que condiciona que un mayor número de folículos se estimulen, crezcan y tengan una pérdida acelerada (atresia), lo que ocasiona un periodo de estrogenismo persistente por producción estrogénica sin oposición de la progesterona y ocasionan síntomas como mastodinia, retención de líquidos y trastornos menstruales. Posteriormente los folículos adquieren mayor resistencia a la FSH y se implantan ciclos anovulatorios con mayor frecuencia que los ovulatorios; en este momento se puede considerar administrar un método anticonceptivo.

La menopausia inicia después de un año de amenorrea; la posmenopausia temprana se considera hasta 5 años luego de la menopausia, y la posmenopausia tardía hasta el final de la vida. El perfil hormonal da como resultado un aumento de las gonadotropinas hipofisarias FSH y LH (hipergonadotrópico), con una disminución sérica de los estrógenos, o sea, hipoestrogenismo (hipogonadismo). Anteriormente se pensaba que después de la menopausia el ovario dejaba de producir hormonas, pero hoy se sabe que, aún después de este periodo, produce androstenediona y testosterona.

Los síndromes hipoestrogénicos se caracterizan por gonadotropinas elevadas (FSH, LH) y estrógenos bajos (hipoestrogenismo), como en los casos de climaterio (el paso de la etapa reproductiva a la no reproductiva), insuficiencia ovárica, enfermedades de la hipófisis o del ovario incapaces de producir sus hormonas.

Algunas causas de estados hipoestrogénicos son:

Anomalías genéticas. *a)* Alteraciones genéticas como el síndrome de Turner (45 X0), en el que el número total de ovocitos sufren atresia al nacimiento. *b)* En familias con cariotipos normales (46 XX) pueden existir defectos moleculares en los genes, que causan alteración en la función del ovario y su consecuente insuficiencia. *c)* Pérdida acelerada de ovocitos, que puede tener una base genética.

Defectos enzimáticos. *a)* Deficiencia de 17-alfa hidroxilasala, la cual produce reducción del cortisol y, por lo tanto, aumento de ACTH, dando lugar a exceso de corticoides. Clínicamente se observa infantilismo sexual, amenorrea primaria hipergonadotrópica, hipertensión arterial y niveles elevados de desoxicorticoesterona y progesterona. *b)* Galactosemia, que es un padecimiento hereditario caracterizado por una disminución de la enzima 1-fosfato uridiltransferasa, clínicamente caracterizado por retardo mental, cataratas, hepatoesplenomegalia e insuficiencia renal y ovárica. *c)* Deficiencia de aromatasa, que da por resultado hipoestrogenismo, infantilismo sexual y cariotipo normal con defecto enzimático hereditario.

Defectos en la secreción de gonadotropinas. *a)* Alteraciones hipotálamicas. Triada de la mujer atleta: alteraciones menstruales, problemas de apetito y osteoporosis. *b)* Alteraciones hipofisarias, adenomas, problemas destructivos, infiltrativos, quirúrgicos y posradiación.

Defectos en el receptor de gonadotropinas. *a)* Síndrome de Savage o de ovario resistente, que incluye niveles elevados de gonadotropinas, folículos inmaduros en la biopsia del ovario, cariotipo 46 xx, caracteres secundarios desarrollados y poca sensibilidad a las gonadotropinas exógenas. *b)* Padecimientos de tipo inmune.

Insuficiencia ovárica y padecimientos inmunes. *a)* Se ha observado insuficiencia ovárica concomitante a padecimientos inmunes como artritis reumatoide juvenil, lupus, enfermedad de Graves, tiroiditis, etc. *b)* Aplasia congénita del timo, que puede producir atresia folicular acelerada en útero. *c)* Factores ambientales como exposición a toxinas. Radiaciones ionizantes, isótopos radioactivos, quimioterapia, agentes infecciosos como la parotiditis, tabaquismo, alcohol que es ovotóxico, mercurio, cadmio, plomo etcétera.

Iatrógenos. *a)* Como tratamiento de la endometriosis, leiomiomatosis uterina, extirpación parcial de ovarios y medicamentos antiestrogénicos.

Secundarios a enfermedades sistémicas. *a)* Panhipopituitarismo. Diabetes Mellitus grave, enfermedades tiroideas y suprarrenales.

Clínicamente, el hipoestrogenismo se caracteriza, según la edad, como falta de desarrollo sexual o regresión y atrofia de caracteres sexuales secundarios, falta de desarrollo mamario o flaccidez de las ma-

mas, amenorrea primaria o secundaria, oligomenorrea, síntomas vasomotores, osteoporosis, trastornos psicoemocionales y esterilidad; es importante, con base en lo anterior, definir la causa del hipoestrogenismo y así orientarnos a la clínica del padecimiento.

Como en todos los padecimientos, la historia clínica es la punta de lanza para tener una impresión diagnóstica, ya que el interrogatorio y la exploración física nos darán las pautas dirigidas a una correcta solitud de estudios diagnósticos.

En cuanto a estudios de laboratorio generales, debe incluirse una citometría hemática, química sanguínea, pruebas de la función tiroidea, velocidad de sedimentación globular, prolactina, relación albúmina/globulina, perfil ginecológico (FSH, LH, estrógenos), marcando día del ciclo menstrual en que fue tomada la muestra y prueba de embarazo. También estudios especiales, como los valores séricos de la FSH, LH y estradiol en al menos dos ocasiones, pues un valor igual o mayor de 40 mLU/mL de FSH con estrógenos bajos nos apoya en el diagnóstico de hipoestrogenismo hipergonadotrópico. El estudio de prolactina se debe efectuar en ayunas, descansada y, en algunos casos, deben tomarse muestras seriadas cada 15 minutos. En pacientes en los que se sospeche patología tumoral, la resonancia magnética es la indicada y, en casos selectos, la densitometría ósea. Las pruebas de supresión hormonal sólo se indicarán cuando la historia clínica nos refuerce el diagnóstico.

El tratamiento se indicará según la etiología del padecimiento, ya que una insuficiencia ovárica prematura necesita de una terapia hormonal de reemplazo hasta el término medio de la menopausia; una anovulación se tratará con inductores de la ovulación si la paciente desea un embarazo; en caso contrario, se recomendarán anticonceptivos. Si el problema para lograr un embarazo es la deficiencia de GnRH, FSH o LH, se administrarán en forma exógena.

## Bibliografía

CABRERO-ROURA, L. *Tratado de ginecología y obstetricia, ginecología y medicina de la reproducción*. 2a ed. Editorial Médica Panamericana, Madrid, 2013.

- SPEROFF, Leon y A. M. Fritz. *Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad*. 7a ed., Lippincot Williams and Wilkins, Barcelona, 2007.
- VÁZQUEZ MARTÍNEZ DE VELASCO, J. E., A. I. Hernández-Estrada, D. A. Lemionet-Escanero y Y. Hernández Balderas. "Síndromes ginecoendocrinos", *Gineco-obstetricia 4*. 1a ed., Intersistemas, México, DF, 2014.

## 9. CICLO MENSTRUAL Y HORMONAS

Según Novak, la menstruación es toda hemorragia periódica acompañada de la descamación de la mucosa endometrial. La integridad y funcionamiento adecuado del eje hipotálamo-hipófisis-ovario se da mediante las características de la menstruación. El promedio total del ciclo menstrual es de aproximadamente 28 días y la ovulación (liberación del folículo) se da en alrededor de 14 días del ciclo. Durante la fase secretora o progestacional (segunda mitad del ciclo), la secreción de la hormona luteinizante (LH) se encuentra suprimida por las altas concentraciones circulantes de estrógenos y progesterona que disminuyen posterior a la degeneración del cuerpo lúteo (luteólisis), que es aproximadamente del día 26 al 28 del ciclo, y con esto tanto la FSH como la LH comienzan a incrementarse nuevamente. Empiezan también su desarrollo nuevamente los folículos primarios, en número de 10 a 15, bajo la influencia de la FSH (del día 26 al 27). Existen varias teorías que explican cómo es posible que por lo general madure un solo folículo (folículo de Graff) y los restantes 14 tengan regresión o atresia; una de ellas se basa en que el primero de los folículos que alcanza la maduración inhibe la secreción de FSH por retroalimentación negativa, mediado por los estrógenos, y que el folículo dominante puede secretar una sustancia capaz de impedir la maduración de los demás folículos. De esta manera, la progresión llega a alcanzar el desarrollo de folículo maduro, con el consecuente aumento de estrógenos.

La ovulación es inducida por un "pico" secretor de LH que tiene lugar hacia el día 14 del ciclo, el cual se determina por el aumento pre-

vio de estrógenos que provienen del ovario. El hipotálamo, después de varios días, responde a los niveles altos de estrógenos y reacciona a incrementos de progesterona mediante la liberación pulsátil de la GnRH hipotalámica. El pico de LH, y en menor cantidad de FSH, dura unas cuantas horas, pero suficientes para que se presente la ovulación en las siguientes 6 a 18 horas. También se presenta una elevación preovulatoria de progesterona, por lo que asimismo interviene en la aparición de LH a mitad del ciclo y de FSH en menor proporción.

El cuerpo lúteo resulta de la acción de la LH y de la eliminación de una influencia inhibitoria provocada por otro folículo antes de la ovulación. La producción gradual de estrógenos y progesterona por el cuerpo lúteo entre los días 14 al 20 del ciclo genera la disminución de las gonadotropinas por retroalimentación negativa. La maduración completa del cuerpo lúteo se alcanza alrededor del día 21 y se preserva hasta el 26, en que llega la degeneración del cuerpo lúteo y se convierte posteriormente en *corpus albicans*. Esta luteólisis puede evitarse mediante la formación de la hormona gonadotropina humana producida por un blastocisto implantado. No se tiene claro el papel que juegan las prostaglandinas o algunas hormonas tróficas en la luteólisis o degeneración del cuerpo lúteo en el día 28; y por último sobreviene la menstruación, cuyo olor se debe no sólo a la descomposición de los elementos sanguíneos, sino también a la mezcla de secreciones de las glándulas sebáceas y vulvares. El contenido de este flujo menstrual son: hematíes, tejido endometrial, moco cervical, células vaginales y cervicales, bacterias y enzimas. Una de las principales características de este sangrado es que no coagula pues no contiene fibrinógeno, debido a que el sistema fibrinolítico es activado por la necrosis celular; sin embargo, una rápida hemorragia puede ser que expulse coágulos de la cavidad uterina (véase la gráfica 1).

A continuación se resume brevemente los efectos de los estrógenos y la progesterona:

Estrógenos:

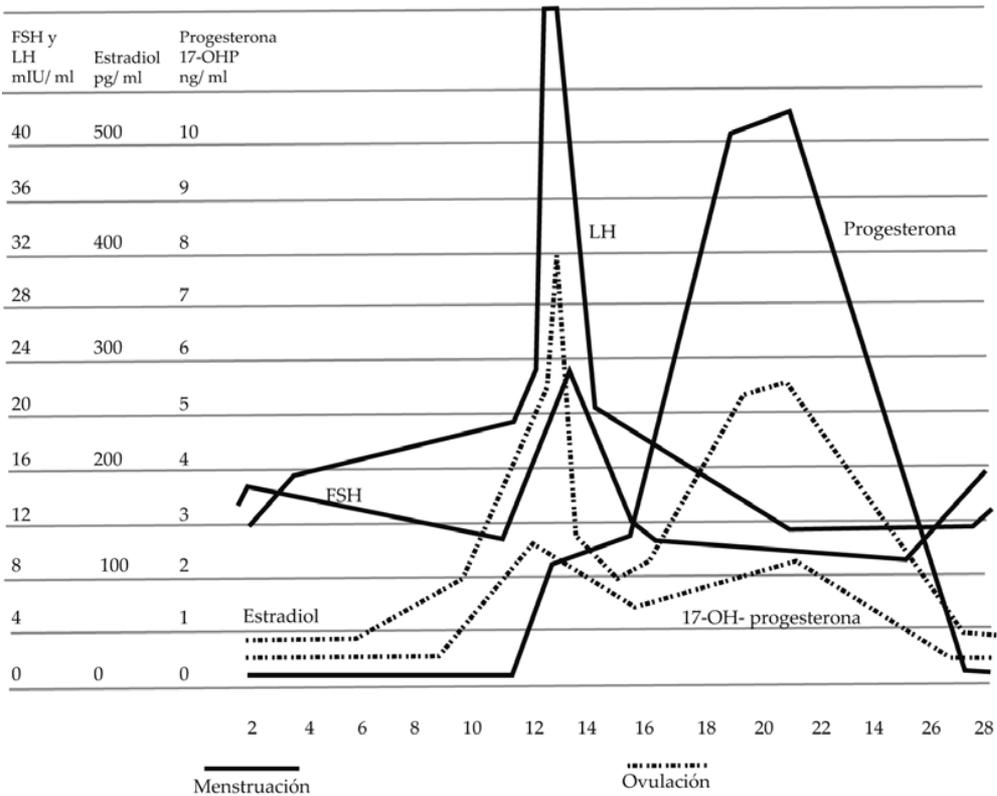
a) Aumentan la sensibilidad a la oxitocina y favorecen la menor viscosidad del moco cervical y la penetración del esperma.

b) A nivel vaginal generan proliferación y conificación del epitelio con depósitos de glucógeno.

c) En las trompas de Falopio generan proliferación de la mucosa y aumento de la motilidad ciliar que impulsa al huevo hacia el útero.

d) Generan la proliferación de los ductos en las glándulas mamarias.

e) Disminuyen la secreción de las glándulas sebáceas y son antian-drogénicos; incrementan el crecimiento óseo; por vía renal retienen sodio y agua e impiden con los anticonceptivos orales la ovulación, entre otras cosas.



Gráfica 1. Hormonas en el ciclo menstrual.

### Progesterona:

a) Mejora la maduración y los cambios secretores en el endometrio. Junto con los estrógenos preparan al endometrio para la implantación del huevo fecundado. Reduce la actividad uterina en el embarazo, el moco cervical disminuye y lo hace menos viscoso, con lo que reduce la penetración espermática.

b) Impulsa la maduración y la proliferación del epitelio vaginal. Disminuye el glucógeno de las células e incrementa el PH vaginal a 4-5.

c) En los oviductos tiene influencia directa en los cambios secretores de la mucosa de las trompas para la alimentación del huevo fecundado.

d) Fomenta la proliferación de los lóbulos y el sistema alveolar de las mamas.

e) Tiene acción termogénica, aumenta la pérdida de agua y de sodio por la orina. Tiene efecto relajante en la musculatura lisa de los ureteres, relaja la musculatura lisa de las arterias, etcétera.

En el mecanismo fisiológico de la menstruación intervienen varios factores que se interrelacionan, como los siguientes:

En cuanto al factor vascular, la irrigación del endometrio comienza con las arterias arqueadas, las cuales proceden de las arterias uterinas y son las que rodean al útero por debajo de la superficie de la serosa. Antes de penetrar al endometrio forman dos tipos de arteriolas: las arteriolas rectas, que son de escasa longitud y que irrigan el tercio más profundo del endometrio, que sería la capa basal, las cuales no son afectadas por los cambios hormonales cíclicos; como dijimos, estas irrigan constantemente la capa basal y no son afectadas por la necrosis menstrual.

Las arteriolas espirales son las que alcanzan la superficie del endometrio; estas son las que responden a cambios en respuesta a estímulos hormonales a lo largo del ciclo menstrual. Las arteriolas irrigan las glándulas del estroma y presentan anastomosis arteriovenosa, que aparece durante la fase secretora del ciclo, dando en la capa superficial o compacta una red capilar arteriovenosa. Estas arteriolas aumentan su longitud durante la fase proliferativa del ciclo, las cuales producen un edema intersticial que se inicia durante el primer pico preovulatorio

de estrógenos para después presentar una segunda fase de edema, en la fase secretora, debido a la producción de progesterona, que retiene agua sodio y cloro.

En resumen, las arteriolas espirales son estiradas al máximo durante la segunda parte del ciclo menstrual, y si no hay embarazo empiezan a degenerar como consecuencia de bajos niveles de estrógenos y progesterona, lo que motiva una resorción de líquidos intersticiales, por lo que el endometrio se contrae, se hace más denso y dificulta la circulación entre las arteriolas espirales, por lo que se presenta una intensa vasoconstricción que se produce por la isquemia y anoxia de tejidos y por la presencia de ciertas prostaglandinas como la F2 alfa, E1 y E2. Por lo anterior la descamación del endometrio tiene lugar en la capa compacta y esponjosa; la capa basal permanece igual.

El factor endometrial da comienzo con el inicio de la fase proliferativa, la cual comienza durante los primeros días que siguen al final de la menstruación y que se caracteriza por la presencia de un endometrio de escaso grosor y homogéneo, en la que presenta glándulas de aspecto simple y rectilíneo, las cuales se dirigen de la base a la superficie del endometrio. A mayor aumento al microscopio se pueden observar mitosis escasas de las células epiteliales columnares. Este endometrio es el que se presenta en la etapa prepuberal y posmenopáusica, aunque en estos casos no se observan mitosis (día 2 al 11 del ciclo aproximadamente).

El estadio final de la fase proliferativa se caracteriza por un mayor grosor del endometrio y un notable crecimiento glandular a nivel de la capa esponjosa; las glándulas están más tortuosas y, debido a su disposición semejante a un sacacorchos, se le denomina esponjosa. También en esta fase hay edema en la capa superficial del endometrio, en la que se distinguen células separadas entre sí por edema. A gran aumento microscópico se observan frecuentes mitosis con una altura epitelial mayor. Este periodo es el de máxima actividad regenerativa y corresponde al momento en que se acelera el crecimiento del folículo maduro de los días 12 a 14 del ciclo.

En cuanto al inicio de la fase secretora, este se caracteriza por la acción de la progesterona, la cual se presenta 2 o 3 días después de la ovulación, y se distingue por una disminución del grosor del endometrio,

debido a la disminución del edema de la capa superficial. Las células de las glándulas se disponen en forma más ordenada y la luz de su conducto da la apariencia de estar vacío, con aspecto de vacuolas. En esta fase, el citoplasma de las células es un acúmulo de secreciones ricas en glucógeno. Las mitosis son menos abundantes, y desaparecen totalmente alrededor del día 20 del ciclo.

El estadio medio de la fase secretora corresponde del día 21 al 25 del ciclo y se caracteriza por edema de la capa esponjosa, lo que hace que el grosor del endometrio sea el máximo; las glándulas presentan aspecto de dientes de sierra y en su luz se encuentran secreciones con liberación de células en su interior.

El final de la fase secretora da inicio a los 2 o 3 últimos días del ciclo secretor. En esta etapa se producen alteraciones de tipo regresivo que coinciden con la regresión del cuerpo amarillo o lúteo. El edema del endometrio se reabsorbe, con lo que disminuye su grosor. Las glándulas se dilatan y en su luz se observa un mayor número de células y secreciones al igual que de leucocitos y eritrocitos por diapédesis. Por último, sobreviene la menstruación, la cual se inicia al producirse acumulaciones de células sanguíneas en los espacios intercelulares, por debajo del epitelio superficial, el cual se rompe y libera porciones de estroma y restos glandulares. Comienza así la descamación endometrial hasta alcanzar la capa basal que no sufre cambios.

El factor miometrial se refiere a que la actividad uterina es más sensible a la oxitocina en la fase preovulatoria que en la posovulatoria. Hay contracciones uterinas semejantes a las que originan los dolores de parto, con una frecuencia de 1 a 2 por minuto y una intensidad superior a los 80 mm de Hg. Entre los días 10 al 20 del ciclo casi no hay actividad uterina, y reaparecen las contracciones dolorosas hacia finales del día 26 del ciclo. En esta fase dolorosa intervienen las prostaglandinas.

Los factores extragenitales en los que influyen las hormonas son: la temperatura basal, la presión arterial, cambios vasculares, la respiración, el peso corporal, el tubo gastrointestinal, la tiroides, la sangre, etcétera.

Otro tema fundamental a considerar es la esteroidogénesis. En la esteroidogénesis el precursor básico de la biosíntesis esteroide del ovario es el colesterol, el cual puede ser sintetizado a partir del acetato; pero la princi-

pal fuente de colesterol, para la esteroidogénesis del ovario, procede de las lipoproteínas circulantes, como las lipoproteínas de baja densidad.

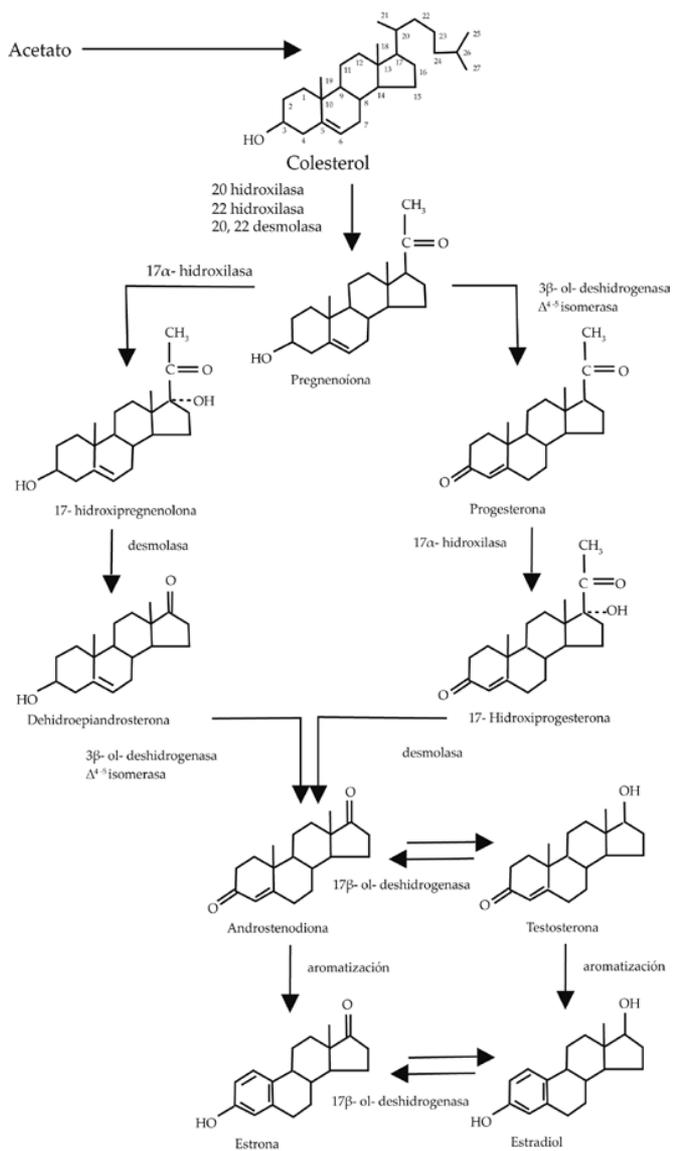
Los estrógenos que son derivados del estrano de 18 carbonos, los progestágenos derivados del pregnano de 21 carbonos y los andrógenos derivados del androstano de 19 carbonos son los esteroides producidos en el ovario, que se sintetizan a partir del colesterol, el cual es convertido primero en pregnenolona por la enzima P450 scc, activada por la acción de la LH, y de aquí siguen dos vías metabólicas: la que produce progesterona y la 17 alfa-hidroxipregnelonona. Para la conversión en progesterona se requiere la acción de la 3 beta hidroxí esteroide deshidrogenasa y de la 5,4 cetosteroide-isomerasa para trasladar la doble ligadura del carbono 5 al 4. Sabemos que la progesterona es el principal producto del cuerpo lúteo, pero también sirve como precursor de los estrógenos y andrógenos.

Por otro lado la 17 alfa hidroxipregnenolona se convierte en dehidroepiandrosterona, para luego transformarse en androstendiona. Los andrógenos se aromatizan por la acción catalítica de la P450 aromatasas, y así se forman los estrógenos: primero la estrona y luego el estradiol. El estriol es una conversión periférica del estradiol y en menor cantidad de la estrona.

Esta esteroidogénesis, en el ovario se lleva a cabo en el estroma cortical, en la teca interna y en las células de la granulosa. Son transportadas en mayor proporción por las proteínas y una mínima cantidad de estrógenos permanece en forma libre, que es la biológicamente activa. El estradiol se une a la globulina transportadora de hormonas sexuales y la progesterona se une en mayor proporción a la proteína transportadora de glucocorticoides, y una pequeña parte a la albúmina. Los estrógenos estimulan la síntesis de las proteínas transportadoras en el hígado, mientras que los andrógenos la inhiben.

El estradiol circulante se metaboliza en el hígado para transformarse en estrona y ésta en estriol. Se eliminan por la bilis y la orina. La progesterona, que tiene una vida media corta, se convierte en pregnandiol y se conjuga con ácido glucorónico para excretarse en orina.

Los efectos biológicos de estas hormonas ya se dieron a conocer en este capítulo. En la figura 1 se muestra la esteroidogénesis.



**Figura 1.** Esteroidogénesis

## Resumen: ciclo menstrual normal

La duración del ciclo menstrual es determinado por la calidad y velocidad de crecimiento y desarrollo folicular, por lo que es normal que el ciclo tenga una variación en cada mujer.

La información proviene de dos estudios longitudinales (con resultados muy similares): el estudio de Vollman, de más de 30 000 ciclos menstruales de 650 mujeres, y el estudio de Treloar, de más de 25 000 años en un poco más de 2 700 mujeres. Las observaciones de Vollman y de Treloar han documentado una evolución normal en duración y variación en los ciclos menstruales.

La menarquia es seguida aproximadamente de 5 a 7 años de aumento de la regularidad de los ciclos que se acortan para llegar al habitual patrón en la edad reproductiva. En los años 40, los ciclos comienzan a alargarse de nuevo. La mayor incidencia de ciclos anovulatorios de da en menores de 20 años de edad y mayores de 40. A la edad de 25 años, más de 40% de los ciclos tienen entre 25 y 28 días de duración, y de 25 a 35 años, más de 60% tienen entre 25 y 28 días. El ciclo perfecto de 28 días es, de hecho, el modo más común, pero sólo lo tuvieron 12.4%, en la serie de Vollman.

En general, aproximadamente 15% de mujeres en edad reproductiva tuvieron ciclos de 28 días de duración. Sólo 0.5% de las mujeres experimenta un ciclo de menos de 21 días, y sólo 0.9%, mayor de 35 días. Muchas de las mujeres tienen ciclos que duran de 24 a 35 días, pero al menos 20% tiene ciclos irregulares.

La duración de la fase folicular es el principal determinante de la duración del ciclo. Sherman y Korenman predijeron, en 1975, que el estrógeno es la clave, además de la inhibina. La duración del ciclo es la más corta (con menos variabilidad) en la década de los años treinta, una época en que sutilmente aumenta la FSH y disminuye en la inhibina. Este puede ser representado como el acelerado crecimiento folicular (debido a los cambios de la FSH e inhibina B). Al mismo tiempo, un menor número de folículos deja de crecer por ciclo.

Aproximadamente de 2 a 4 años (de 6 a 8 años según Trelolar) antes de la menopausia, los ciclos se alargan de nuevo. En los últimos 10 a 15

años antes de la menopausia, hay una aceleración de la pérdida folicular. Esta pérdida acelerada comienza cuando el número total de folículos alcanza aproximadamente 25 000, en mujeres normales a la edad de 37 a 38 años. Finalmente, la menopausia se produce debido a que el suministro de los folículos se agota.

Los cambios en los últimos años reproductivos reflejan una menor competencia folicular, dejando que escasos folículos maduren por reducción importante en su número.

## **Bibliografía**

- BEREK, J. S. *Berek y Novak. Ginecología*. 15a ed., Lippincott Williams and Wilkins, Washington, 2013.
- GRASES, P. J. *Patología ginecológica*. 1a ed., MASSON, Barcelona, 2003.
- HOFFMAN, B. L., J. O. Schorge, J. I. Schaffer, L. M. Halvorson, K. D. Bradshaw y F. G. Cunningham. *Williams. Ginecología*. 2a ed., McGraw Hill Education, México, DF, 2012.
- NOVAK, E. R. y J. D. Woodruff. *Patología ginecológica y obstétrica*. 1a ed., Editorial Médica Panamericana, Barcelona, 1982.
- TESTA, R. *Ginecología. Fundamentos para la práctica clínica*. 1a ed., Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 2011.

## 10. LA GLÁNDULA TIROIDES

La glándula tiroides es un órgano impar, medio simétrico, situado en la cara anterior del cuello, en la unión de su tercio inferior con los dos tercios superiores; se apoya en la parte anterior del conducto laringotraqueal. La tiroides tiene una color gris rosado, es de consistencia intermedia, mide 7 cm de ancho por 3 cm de alto y su grosor es de 18 mm, según el individuo, su edad y su sexo. Su peso en el adulto es de entre 25 y 30 gramos.

Las hormonas tiroideas ejercen su función en casi todo el organismo, por lo que su participación normal es de vital importancia, no sólo en los procesos metabólicos sino también en el desarrollo, en la esteroidogénesis, en la reproducción y en actividades específicas de los tejidos. El papel del ginecólogo y del médico general en la patología tiroidea debe basarse en un total conocimiento, ya que debe sospechar la enfermedad de esta glándula en los casos de retraso puberal, pubertad precoz, irregularidades menstruales, esterilidad y aborto recurrente.

Las moléculas de tiroglobulina son sintetizadas por las células tiroideas, que son proteínas de las cuales se derivan los residuos de tirosina para formar las hormonas tiroideas triyodotironina (T<sub>3</sub>) y tiroxina (T<sub>4</sub>), que son secretadas a la circulación; la secreción de T<sub>4</sub> es 20 veces mayor que la de T<sub>3</sub>, pero esta última es 5 veces más potente que la T<sub>4</sub>.

La estimulación de la glándula tiroides depende de una hormona hipofisiaria, que es la hormona estimulante de la tiroides (TSH) o tirotrófina que, a su vez, es estimulada desde el hipotálamo por la hormona estimuladora de tirotrófina (TRH) e inhibida por la somastatina y la do-

pamina. Asimismo, las hormonas tiroideas regulan la TSH suprimiendo la secreción de TRH y disminuyendo la sensibilidad de la hipófisis a la TRH. La TRH igualmente estimula la secreción de prolactina, por lo que debe tomarse en cuenta en el hipotiroidismo primario por el aumento significativo de los niveles de la TRH.

La mayor parte de las hormonas tiroideas T3 y T4 circulan en la sangre unidas a tres proteínas diferentes: 70% de la fracción lo hace unida a la globulina transportadora de tirosina (TBG, thyroxine binding globulin), y el 30% restante, a la albúmina y a la prealbúmina. La fracción libre, no unida, es la hormona BIOLÓGICAMENTE ACTIVA. La TBG es sintetizada en el hígado y, a su vez, es estimulada por los estrógenos.

Con la edad, la función de la glándula tiroides disminuye paulatinamente, y esto se refleja en el aumento de los niveles de la TSH. La función de esta glándula o de sus hormonas reguladoras (TRH y TSH) puede verse afectada en una función aumentada, como en el hipertiroidismo, así como también puede disminuir su función: el hipotiroidismo. Cuando la función tiroidea es adecuada se denomina eutiroidismo. El aumento de tamaño de esta glándula es la patología denominada bocio, independientemente del nivel de función tiroidea (hiperfunción, hipofunción o eutiroides). Desde el punto de vista morfológico, el bocio puede ser difuso, uninodular o multinodular.

Las enfermedades de la tiroides son más frecuentes en el sexo femenino que en el masculino, en relación de 5 a 8 veces mayor, en especial a partir de la quinta década de la vida, por lo que el ginecólogo y el médico general deben estar familiarizados con los trastornos reproductivos, con los efectos hormonales de la tiroides sobre el hueso y con las alteraciones en el ciclo menstrual.

## **Evaluación de la función tiroidea**

Esta evaluación se realiza a través de determinaciones en sangre, de las hormonas generalmente:

T4 total: mide la fracción de T4 libre más la fracción de T4 ligada a la TBG (valores normales: 4.5-12 mg/dL).

**T4 libre:** mide la fracción de T4 biológicamente activa (no unida a proteína). Esta prueba es muy útil cuando se ha comprobado la elevación de TBG (por ejemplo, cuando se mide bajo la toma de anticonceptivos orales). Valor normal: 0.8-2.8 mg/dL. Los valores de corte utilizados habitualmente surgen de estudios poblacionales y presentan un rango amplio; sin embargo, cada persona tiene un rango predeterminado más estrecho que marca la concentración óptima para ella.

**T3:** esta medición de la hormona agrega muy poca información a la determinación de T4 y TSH (valor normal: 80-200 ng/dL).

**TSH ultrasensible:** la evaluación de TSH con anticuerpos monoclonales es altamente sensible como marcador de la actividad de la hormona tiroidea de los tejidos, porque refleja la exposición de la hipófisis a la T4. Es el mejor indicador de exceso o déficit de tiroxina, siempre que no exista una lesión en el hipotálamo o en la hipófisis. Pequeños cambios en los niveles de T4 producen una respuesta amplificada en el nivel de TSH. También el valor de TSH puede aumentar de manera transitoria en enfermas con patologías sistémicas o con algunos tratamientos como los corticoesteroides, agonistas dopaminérgicos. Al igual que con la T4, no existe unanimidad en la definición de los valores de corte y pueden variar de un laboratorio a otro (valor normal 0.2-4 a 5 mUI/mL). Siempre que hay un valor alterado se deberá corroborar con la determinación de una nueva muestra.

**Captación de yodo (I) radioactivo o tecnecio(Tc):** La tiroides es el único tejido del organismo que utiliza yodo. Cuando se administra I o Tc por vía endovenosa se puede medir su captación a través de la gammagrafía. Este estudio nos permite medir la actividad de la glándula y la actividad y localización dentro de la tiroides, pero no permite diagnosticar el nivel de la función tiroidea (hipertiroidismo, hipotiroidismo o eutiroidismo).

**Anticuerpos antitiroideos:** no se incluyen en la evaluación inicial del eje tiroideo; existen diferentes anticuerpos. Los más frecuentes son contra la tiroglobulina y la peroxidasa microsómica. Es útil como marcador de progresión en el hipotiroidismo subclínico.

**Prueba de TRH:** Es una prueba funcional para evaluar la reserva tiroidea, actualmente en desuso. Permite desenmascarar el hipotiroidismo o

el hipertiroidismo subclínico. Se administran 200 mg de TRH por vía endovenosa y se evalúa la TSH basal a los 30 minutos. Un valor de TSH a los 30 minutos mayor de 25 mUI/mL refleja una producción insuficiente de hormonas tiroideas. Si los valores de TSH posteriores a la administración de TRH no se elevan reflejan la presencia de hipertiroidismo.

Algoritmo diagnóstico de laboratorio: cuando se sospecha de una alteración baja o cuando se requiere una prueba de tamizaje, el primer paso es la determinación de TSH ultrasensible (TSHU). Un valor de TSH normal descarta hipotiroidismo e hipertiroidismo. Si es elevado o bajo, se requiere solicitar una determinación T4 para confirmar hipotiroidismo e hipertiroidismo respectivamente (véase la figura 1). Para determinar una conducta terapéutica, los resultados de laboratorio deben interpretarse en el contexto de los antecedentes, del examen clínico de la glándula tiroides y de los síntomas que presenta.

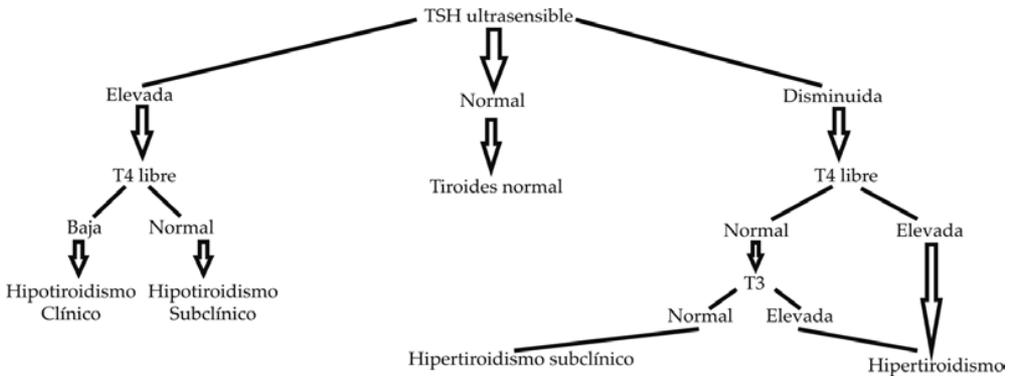


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de las alteraciones tiroideas (Testa, 2011)

## Hipertiroidismo

El hipertiroidismo es un síndrome con síntomas que reflejan un estado de hipermetabolismo como consecuencia del exceso de la hormona tiroidea circulante.

La etiología es multifactorial, pero puede ser provocado por la enfermedad de Graves (bocio tóxico difuso), que es la más frecuente, y por el bocio nodular tóxico, que es el más frecuente en la mujer menopáusica. La tríada diagnóstica de la enfermedad de Graves es el hipertiroidismo, el exoftalmos y el mixedema pretibial. Se piensa que es producida por autoanticuerpos que se unen al receptor de TSH; lo activan y lo estimulan la síntesis y la liberación de hormonas de la tiroides; es frecuente que se asocie a otras enfermedades autoinmunes.

El hipertiroidismo puede ser transitorio, como en la primera fase de procesos inflamatorios como la tiroiditis. El proceso inflamatorio hace que no se sintetice la hormona activamente; el hipertiroidismo se debe a la destrucción del tejido de la glándula tiroides y a la liberación de la hormona previamente sintetizada. La inflamación se caracteriza por una baja captación de yodo radioactivo. Los valores de la TSH aumentados son muy poco frecuentes como causa de hipertiroidismo. La prevalencia en general es menor a 1.3%, aumentando hasta 5% en mujeres en la menopausia y en la posmenopausia.

### *Cuadro clínico*

Son muy variados los síntomas y signos de esta enfermedad. Así, tenemos que puede haber pérdida de peso, a pesar de tener la misma ingesta de alimentos de manera normal; puede haber también ansiedad, irritabilidad, debilidad muscular, palpitaciones, temblores finos en manos, intolerancia al calor, sudoración, piel grasa, mal dormir, disnea de pequeños y medianos esfuerzos, cuadros diarreicos frecuentes, fatiga, caída del cabello o pelo muy delgado, hiperreflexia, alteraciones menstruales que oscilan desde la amenorrea hasta la polimenorrea e, incluso, pueden tener ciclos normales, pero lo más común es tener sangrados intermenstruales.

Hay aumento del gasto cardiaco y, por lo tanto, mayor demanda periférica de oxígeno, taquicardia, presión sistólica regularmente aumentada, y pueden desencadenarse arritmias y fibrilación auricular. Los pacientes con hipertiroidismo severo pueden tener insuficiencia cardiaca congestiva, la cual aumenta en pacientes que hayan padecido alguna

patología cardíaca previa. Es frecuente que se observen alteraciones en el metabolismo de lípidos (disminución del colesterol total y de las lipoproteínas de alta densidad-HDL) y de la glucosa, aumentando la resistencia a la insulina y, por lo tanto, que se presente una intolerancia a la glucosa; con el tratamiento desaparecen estas alteraciones.

La sintomatología de las mujeres en la premenopausia suele ser bastante característica, mientras que, en la posmenopausia, la sintomatología es menos florida, y puede confundirse con síntomas propios del síndrome climatérico. Unas de las manifestaciones frecuentes en personas mayores son la pérdida de peso, la anorexia y el estreñimiento, lo que nos obliga a descartar una neoplasia gastrointestinal. Puede haber deterioro progresivo no explicable o cambios psicológicos como las alteraciones emocionales y nerviosismo, que pueden deberse al hipertiroidismo.

### *Diagnóstico*

Se realiza con determinaciones de laboratorio. Un valor muy bajo de TSH (menor de 0.5 mU/mL), sumado a una determinación de T4 o T3 alta, confirma el diagnóstico de hipertiroidismo. Debemos dirigir el interrogatorio a identificar los factores de riesgo para neoplasias de tiroides: antecedentes familiares de enfermedad tiroidea, irradiación en la cabeza o cuello, rápido crecimiento de un nódulo, etc. La palpación tiroidea es importante para diagnosticar un aumento uniforme del volumen de esta glándula o la presencia de alteraciones nodulares. La prueba de captación de yodo radioactivo y la gammagrafía permiten determinar el mecanismo por el cual se desencadenó el hipotiroidismo (baja o alta captación), identificar si se trata de un bocio difuso o de un nódulo solitario, junto a la ubicación dentro de la glándula. Menos de 5% de los nódulos tiroideos solitarios son malignos, pero siempre se debe efectuar una cuidadosa revisión de los drenajes linfáticos del cuello. Ante la presencia de un nódulo en esta glándula, el primer paso que tenemos que dar es la punción con aguja fina; si existen factores de riesgo se recomienda la resección quirúrgica. Si no es concluyente el diagnóstico histopatológico, se sugiere solicitar la prueba de captación de yodo ra-

radioactivo más una gammagrafía tiroidea, para saber si hay una alta o baja captación del mismo; los nódulos pueden ser calientes o fríos.

Para los nódulos fríos se requiere un diagnóstico quirúrgico, que puede apoyarse en la ecografía para definir su tamaño y su naturaleza (sólido o quístico), así como también su localización. Los nódulos calientes, con función tiroidea normal, se pueden mantener en seguimiento y vigilancia estrecha. Indicaremos tratamiento farmacológico en el caso de hiperfunción o hipofunción de esta glándula.

### *Tratamiento*

El hipertiroidismo puede ser tratado farmacológicamente con yodo radioactivo o con cirugía. La edad, la gravedad y el tipo de hipertiroidismo son los principales factores que determinan la mejor alternativa terapéutica. El objetivo es controlar el efecto de las hormonas tiroideas en los tejidos periféricos, inhibir la síntesis y secreción de hormona tiroidea y, en caso necesario, ofrecer un tratamiento específico de toda enfermedad sistémica no tiroidea que pueda empeorar una enfermedad concomitante al hipertiroidismo.

De inicio, se debe intentar llegar a un estado eutiroideo con los fármacos antitiroideos, y se puede completar el tratamiento con yodo radioactivo o con el tratamiento quirúrgico, según la gravedad de la enfermedad. Para el tratamiento farmacológico, el medicamento de elección es el metimazol, ya que tiene una alta eficacia y menores efectos adversos. Debemos recordar que, durante el tratamiento radioactivo, tenemos que proteger a la paciente con un anticonceptivo, pues no puede quedar embarazada en el transcurso de varios meses después de finalizada esta terapia.

### **Hipotiroidismo**

Se considera un síndrome que se debe a la deficiencia de hormonas de la glándula tiroidea; es más común esta clase de enfermedad que el hi-

peritoroidismo. Comúnmente la etiología se debe a una alteración de la tiroides, en la que hay una menor secreción hormonal (hipotiroidismo primario) y rara vez se debe a una disminución de la secreción hipofisiaria o a nivel del hipotálamo de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), en cuyo caso se denomina hipotiroidismo secundario y terciario respectivamente.

El hipotiroidismo primario se presenta en dos formas clínicas:

a) El hipotiroidismo subclínico, que en ocasiones puede ser asintomático o presentar síntomas leves de la enfermedad. Los valores en sangre de T4 y T3 son normales, ya que la TSH se encuentra elevada como un mecanismo compensatorio.

b) El hipotiroidismo clínico es el que se manifiesta con valores de T4 y T3 bajos, que están asociados con valores de TSH aumentados por arriba de las 10 UI/mL. La mayoría de pacientes presentan los signos y síntomas de la enfermedad. La mayoría de pacientes evolucionan de un hipotiroidismo subclínico al clínico. La presencia de anticuerpos antitiroideos determina una mayor probabilidad de progresión de la enfermedad en aproximadamente 20% al año. La prevalencia de esta patología es de 4.3% para el hipotiroidismo subclínico y de 0.3% para el clínico.

### *Etiología*

La etiología es de origen multifactorial, pero una de las causas más frecuentes se da en las zonas en donde no existe déficit de yodo; es la tiroiditis autoinmune crónica o enfermedad de Hashimoto. Se considera una patología que es causada por anticuerpos que llevan a la destrucción del tejido tiroideo. En algunos casos, el hipotiroidismo está precedido de hipertiroidismo, por la liberación de la hormona previamente almacenada durante la etapa inicial del proceso de inflamación. Contrario a la enfermedad de Hashimoto, el hipotiroidismo se identifica en zonas con deficiencia de yodo, tiroiditis posparto, tiroiditis subaguda, disgenesia o falta de la glándula tiroides, extirpación tiroidea por yodo radioactivo o quirúrgico, radiación del cuello e ingesta de amiodarona

de litio; todas estas son causas de hipotiroidismo primario. En los casos del secundario o terciario, tenemos a los tumores o adenomas hipofisarios, síndrome de Sheehan por hemorragia posparto masiva que puede llevar a una necrosis hipofisiaria, extirpación de la hipófisis, traumatismos e hipopituitarismo congénito. La patología a nivel hipotalámico consiste en neoplasias, sarcoidosis o histiocitosis, radiación al cráneo y traumatismos.

### *Cuadro clínico*

A este respecto, lo más frecuente es: aumento de peso, fatiga, intolerancia al frío, piel seca y fría denominada piel de naranja, caída o engrosamiento del cabello, debilidad muscular, edema generalizado o periorbitario. El cambio de la voz como la disfonía o engrosamiento es frecuente; hay alteraciones neurológicas como deterioro cognitivo o alteraciones emocionales. Impacta de forma negativa sobre el metabolismo de los lípidos, produciendo disminución de los niveles de HDL, aumento del colesterol total y de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Los trastornos menstruales son inespecíficos, y se puede tener una menstruación normal hasta periodos de amenorrea o sangrados intermenstruales. La amenorrea es causa de la hiperprolactinemia en las pacientes hipotiroideas y es secundario al aumento de la TRH, aunque se puede presentar con valores normales de prolactina. En la infancia, el hipotiroidismo que no es tratado lleva a la inmadurez sexual, y en la pubertad se asocia con retraso de la menarca y anovulación. Hay raros casos con pubertad precoz y galactorrea.

### *Diagnóstico*

Puede sospecharse esta enfermedad luego de un estudio de tamizaje o del interrogatorio, en el que se puntualicen los antecedentes personales y heredofamiliares de enfermedad tiroidea. La causa del hipotiroidismo no es importante para iniciar el tratamiento. Al sospechar

esta enfermedad, el médico deberá efectuar una anamnesis completa (bocio) y solicitar exámenes de laboratorio para descartar o corroborar la impresión diagnóstica. La elevación de la TSH nos obliga a la determinación de T4. Un valor de TSH mayor de 4 e igual o menor de 10 UI/mL, asociada con valor normal de T4, hace el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico. Los valores de TSH mayores de 10 UI/mL con T4 baja hacen el diagnóstico de hipotiroidismo clínico.

Muchos médicos se preguntan: ¿Cuándo está indicada la evaluación de la función tiroidea en la mujer asintomática?: 1. La TSH se solicita de rutina en la paciente estéril. 2. En la paciente asintomática es debatido solicitarla, pero en las que van en busca de un embarazo, mujeres perimenopáusicas o mayores de 60 años, se justifica su evaluación, ya que la edad es un factor donde pueden presentar tiroiditis asociada a TSH elevada.

### *Tratamiento*

Por lo común se utiliza tiroxina sintética (T4) por vía oral diariamente. Se inicia generalmente con 25 mg a 50 mg de T4 y se aumenta cada 4 semanas, de acuerdo con la evaluación clínica y hormonal. Las mujeres mayores requieren menor dosis. Si se va a ajustar dosis, se requiere la determinación de TSH, la cual no debe efectuarse antes de 6 a 8 semanas de iniciado el tratamiento, ya que la respuesta de la TSH a los cambios de tiroxina sintética es lenta.

### **La glándula tiroides en la reproducción**

La disfunción tiroidea se asocia con una menor probabilidad de embarazo debido a diferentes mecanismos: los niveles anormales de hormonas tiroideas afectan el ciclo menstrual normal, la ovulación, los niveles de progesterona durante la fase lútea. Se asocia con frecuencia a la hiperprolactinemia y el hiperandrogenismo, y altera la secreción de gonadotropinas. Cuando coexiste la gestación con el hipotiroidismo hay

una mayor incidencia de aborto, enfermedad hipertensiva del embarazo, muerte intrauterina, prematuridad y consecuencias a largo plazo en el recién nacido como el retraso físico y mental llamado cretinismo.

Las mujeres hipotiroideas que están bajo tratamiento con T4, incrementan la fertilidad, normalizan los niveles de prolactina, restablecen la respuesta de la LH a la GnRH y se restablecen también los ciclos menstruales normales. Como se ha comentado, en cuanto a las implicaciones que tiene el hipotiroidismo sobre la función ovulatoria, el estudio de la tiroides está indicado en alteraciones del ciclo menstrual que son resistentes a los tratamientos comunes. Por el contrario, la administración de T4 no tiene ningún efecto benéfico en pacientes eutiroideas con infertilidad y alteraciones del ciclo menstrual.

Las enfermedades autoinmunes de la tiroides tienen un efecto adverso sobre la fertilidad y son la principal causa de hipotiroidismo en la etapa fértil de la mujer, asociándose con menor posibilidad de embarazo, sobre todo en las terapias de reproducción asistida y mayor riesgo de aborto espontáneo. Teniendo en cuenta los efectos adversos para la madre y el feto del déficit de hormonas tiroideas, se sugiere la administración temprana de T4; algunos autores sugieren que las pacientes con autoinmunidad tiroidea que permanezcan eutiroideas deben mantenerse en estricto control, ya que no se ha demostrado con suficiencia científica el beneficio del tratamiento con T4. También se han encontrado en estas pacientes abortos recurrentes (tres o más abortos consecutivos).

### **Hormonas de la glándula tiroides y osteoporosis**

La resorción ósea es estimulada por las hormonas tiroideas. En el hipertiroidismo hay aumento de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina, por lo que disminuye la secreción de hormona paratiroidea; a su vez, produce una disminución de la hidroxilación de la vitamina D, que se asocia a una menor absorción intestinal de calcio y fósforo, y una mayor excreción urinaria de calcio e hidroxiprolina. Lo anterior trae como consecuencia una mayor resorción ósea con reducción del hueso trabecular

y mayor porosidad del hueso cortical. Esta situación se observa en el hipertiroidismo y también ante la exposición prolongada y excesiva en el tratamiento de hormonas tiroideas. Es muy importante en la mujer menopáusica, ya que está demostrado que las mujeres tratadas con dosis altas de T4 (y bajos valores de TSH) presentan una mayor frecuencia de osteoporosis y fracturas. Es importante controlar el nivel de TSH para que el tratamiento con T4 esté dentro del rango de los niveles fisiológicos. El antecedente de terapias con T4 es un alto factor de riesgo de osteoporosis y hace a la paciente candidata a una densitometría ósea.

La finalidad de este capítulo es que el ginecólogo y el médico general conozcan las consecuencias que tienen las enfermedades de la glándula tiroidea y sus repercusiones en distintos aparatos y sistemas. Estamos de acuerdo en que para la detección oportuna mediante un tamizaje en las pacientes de riesgo, es necesario realizar un diagnóstico oportuno, para realizar una canalización con el endocrinólogo, que es el que tiene que corregir la patología tiroidea; éste debe contrarreferir a la paciente para continuar atendiendo la alteración ginecológica concomitante o para finalmente darla de la alta.

## Bibliografía

- BEREK, J. S. *Berek y Novak. Ginecología*. 15a ed., Lippincott Williams and Wilkins, Washington, 2013.
- HOFFMAN, B. L., J. O. Schorge, J. I. Schaffer, L. M. Halvorson, K. D. Bradshaw y F. G. Cunningham. *Williams. Ginecología*. 2ª ed., McGraw-Hill Education, México, DF, 2012.
- SPEROFF, Leon y A. M. Fritz. *Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad*. 7a ed., Lippincott Williams and Wilkins, Barcelona, 2007.
- TESTA, R. *Ginecología. Fundamentos para la práctica clínica*. 1a ed., Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 2011.

## 11. AMENORREA

Pocos padecimientos ponen a prueba el conocimiento y la práctica de la ginecología endocrinológica como la amenorrea. Esta enfermedad es todo un conjunto de signos, de síntomas que pueden llegar a poner en peligro la vida de la paciente o ser fácilmente resuelto por un médico estudioso de este campo de la ginecología.

Hace tiempo, el doctor Leon Speroff escribió un capítulo sobre esta entidad en donde da soluciones fáciles para llegar a los diagnósticos adecuados. Aunque algunos autores consideran que en la medicina moderna se pueden implementar estudios de laboratorio y determinaciones hormonales más sofisticadas, el procedimiento de diagnóstico del doctor Speroff sigue utilizándose debido a su facilidad de manejo y a su simplicidad, siempre y cuando se tenga el conocimiento de la fisiología del eje hipotálamo-hipófisis-ovario-órganos excretores.

La amenorrea se define como la ausencia del periodo menstrual a los 14 años de edad, con falta de crecimiento o desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, o por la ausencia de menstruación a los 16 años de edad, independientemente del crecimiento y la presencia de los caracteres sexuales secundarios con desarrollo normal. También se debe investigar los casos en que la mujer, habiendo estado menstruando, se interrumpe tres veces consecutivas su ciclo menstrual (más de 90 días). Hay ocasiones en que la amenorrea se presenta en forma no patológica, como en el embarazo, la menopausia y la niñez.

Establecidos los criterios para comenzar a realizar la investigación de esta enfermedad, según la definición de amenorrea, no hay motivo

para retrasar la anamnesis y la exploración física en aquellas pacientes en que es evidente que presentan padecen una patología, por lo que procederemos a su diagnóstico.

En la evaluación de la amenorrea debemos realizar unas perfectas anamnesis y exploración física, siempre acompañados de la madre o persona legalmente encargada de la paciente, así como de nuestra asistente, procurando dar la confianza necesaria a la paciente y acompañante para que comenten libremente el motivo de consulta. No interrumpirlas o hacerles preguntas cortas y concretas les hará notar el interés que presta el médico a su padecimiento.

En el interrogatorio siempre debe inquirirse acerca de si ha ingerido otras sustancias, si su ejercicio es intenso, si ha bajado de peso de manera brusca y cuál era su peso ideal; debe investigarse acerca de posibles traumatismos craneales, hemorragias profusas y si ha habido otro familiar con un padecimiento similar. En la exploración física debemos revisar el desarrollo mamario y registrar si existe secreción (galactorrea), ver la distribución del vello si es que lo hay, la presencia e implantación del vello pubiano, la distribución de la grasa corporal, examinar los genitales externos tratando de detectar clitoromegalia, fusión escrotal, vagina rudimentaria, cuello uterino, hipospadias; revisar en regiones inguinales si hay evidencia de testículos, al igual que en labios mayores que aparentan un escroto; descartar himen imperforado. La exploración bimanual nos ayuda a delimitar los órganos genitales internos y un ultrasonido pélvico nos podrá corroborar o descartar problemas en el útero, las trompas uterinas, los ovarios, así como su grado de desarrollo, y lo mismo en cuanto a las glándulas suprarrenales y el himen imperforado.

Debe palparse la glándula tiroides y buscar puntualmente, en especial en pacientes muy delgadas, escoriaciones en boca y paladar, pensando en una anorexia.

Así pues, en la evaluación inicial debemos descartar un embarazo como primer paso, y posteriormente realizar un perfil tiroideo, ya que si detectamos un hipotiroidismo y administramos el tratamiento adecuado la menstruación deberá aparecer sin mayores problemas. Así también el hipotiroidismo se relaciona con frecuencia con la galactorrea,

por una prolongada disminución de dopamina en el hipotálamo, que es el inhibidor de la prolactina. Se dice que en un hipotiroidismo prolongado asociado a una prolactina elevada, ésta debe ser inferior a los 100 ng/ml, ya que una elevación mayor nos hace pensar en un tumor hipofisiario (véase el esquema 1).

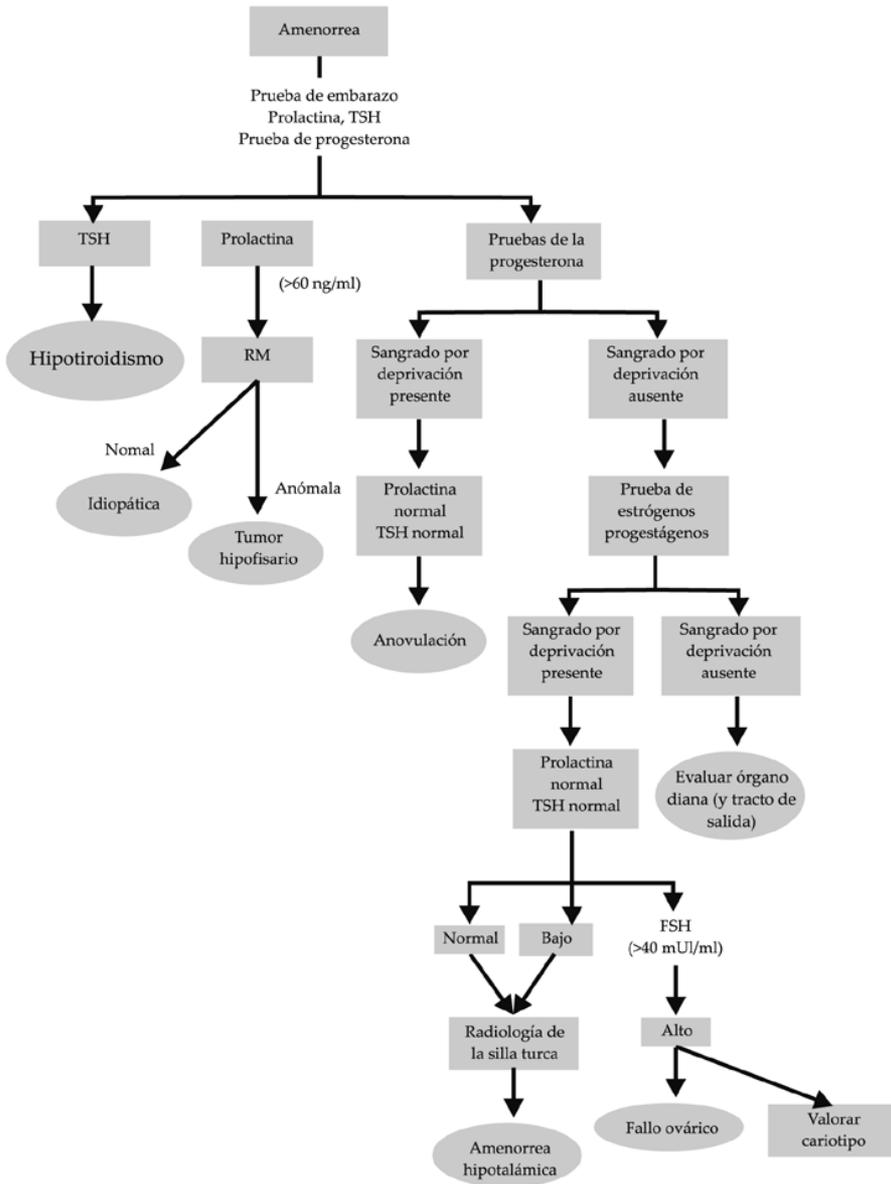
De los casos de amenorrea primaria, 95% se debe a una disgenesia gonadal y el resto a la disfunción del eje hipotálamo-hipófisis; mientras que en la secundaria 95% de casos es debido a la disfunción hipotálamo-hipófisis y el 5% restante a la disgenesia gonadal. La causa más frecuente de amenorrea secundaria es la anovulación por deficiencia de progesterona.

En la primera consulta se solicitará la hormona estimulante del tiroides (TSH) para descartar un hipotiroidismo, ya que, de ser así, con el tratamiento correspondiente presentará los ciclos menstruales. Solicitamos la prolactina (normal inferior a 20 ng/ml) para descartar que esa sea la causa (hiperprolactinemia) e iniciamos la administración de una prueba de privación con progesterona para determinar la producción de estrógenos endógenos con cualquiera de estos esquemas: 1) acetato de medroxiprogesterona 10 mg en tabletas durante 5 días; 2) progesterona micronizada 300 mg, vía oral, durante 10 días consecutivos; 3) otra opción es 200 mg de progesterona IM en dosis única.

Después de cualquier esquema de administración de progesterona, el sangrado se deberá presentar entre 2 y 7 días después de terminado el tratamiento, lo que querrá decir que sí hay producción endógena de estrógenos, y llegamos al diagnóstico de una anovulación. En ausencia de galactorrea, valores normales de prolactina y TSH normal no es necesario proseguir con otra evaluación, pues se diagnostica ya anovulación.

Una hemorragia de tan sólo unas cuantas gotas con la administración de progesterona podemos considerarla como positiva, es decir: sí produce estrógenos. Aunque un pequeño porcentaje de mujeres no responde a este tratamiento podemos pensar en un hiperandrogenismo asociado a anovulación y poliquistosis ovárica.

Todas las pacientes con anovulación deben seguir un tratamiento a base de progesterona los últimos 10 días del ciclo: 5 mg de medroxiprogesterona vía oral, para evitar la aparición de la hiperplasia o cáncer endometrial.



Esquema 1. Evaluación de la amenorrea

En el caso de ser negativa esta prueba, es decir, que no presente sangrado por vía vaginal, nuestro siguiente paso es la administración de 1.25 mg de estrógenos conjugados o 2 mg de estradiol diarios durante 21 días, y añadir los últimos 5 días por vía oral 10 mg de medroxiprogesterona para conseguir la deprivación del estrógeno. Si persiste la amenorrea es conveniente proseguir con otro ciclo similar hormonal, y de persistir la falta de sangrado podemos tener como diagnóstico probable la falla de órgano terminal, que en este caso será el endometrio, el cual no está respondiendo a la administración hormonal, lo cual puede deberse a la destrucción del endometrio –como en el caso de un legrado agresivo–, a una fuerte infección endometrial o a un himen imperforado o agenesia uterina. Si hay sangrado menstrual con la administración de estrógenos-progesterona, el paso a seguir es la determinación de FSH y LH, con 15 días de descanso entre el tratamiento hormonal y la determinación de estas gonadotrofinas para evitar que se altere el resultado.

Hay enfermedades como el cáncer de pulmón en las que pueden salir elevadas las gonadotrofinas. Si el laboratorio reporta las gonadotrofinas altas (FSH mayor de 20 UI/ly LH mayor de 40 UI/l) con una prueba de deprivación de estrógenos-progesterona positiva, el diagnóstico probable es de una falla ovárica prematura debido (en mujeres menores de 40 años, y puede ser de origen inmunitario) a un adenoma hipofisiario secretor de hormonas, que esté cerca a la menopausia, o síndrome del ovario resistente, a pesar de tener folículos ováricos, pero insensibles a las gonadotrofinas.

Si la FSH y LH son normales o bajas sin presentar sangrado menstrual a la administración de estrógenos-progesterona, tenemos la obligación de efectuar una TAC o Resonancia Magnética (RM) de silla turca, para descartar tumor a nivel de la hipófisis; de salir negativa a patología, descartar entre un fallo de la hipófisis o el SNC con gonadotrofinas normales; si estas gonadotrofinas son bajas se debe distinguir entre una causa hipofisiaria o hipotalámica-SNC a través de una RM y comprobar o descartar una amenorrea hipotalámica.

Con niveles de prolactina por arriba de 100 ng/ml debe realizarse una RM o TAC para descartar un tumor de la hipófisis. Los padecimien-

tos que se presentan con mayor frecuencia en los diferentes niveles de hipotálamo, hipófisis, ovario y órganos excretores se expondrán a continuación:

a) Trastornos de la salida de sangre menstrual del útero. El principal, y que representa alrededor de 7% de casos, es el síndrome de Asherman, el cual produce una amenorrea secundaria debido a la destrucción del endometrio, principalmente por un enérgico legrado que después causa sinequias adosando el endometrio, sin espacio virtual para volverse a formar. Por lo general se destruye hasta la capa basal. También puede producir episodios de hipomenorrea. Se puede producir, aunque sería raro, el embarazo seguido de aborto, ya que ocasiona esterilidad. Su tratamiento consiste en despegar con todo cuidado las paredes endometriales mediante un legrado cuidadoso y aplicar una sonda de Foley con 5 cm de agua, retirándola después de una semana; después se deben administrar ciclos artificiales de estrógenos-progesterona (2.5 de estrógenos conjugados durante 3 semanas, y la cuarta semana 10 mg de medroxiprogesterona) para regenerar ese endometrio por 2 a 3 ciclos, o colocar un dispositivo intrauterino con la misma administración y tiempo de hormonales. La FSH y LH se deben encontrar en estado normal al igual que el cariotipo. La histeroscopia y el láser son también un método excelente para destruir las bridas o sinequias.

De entre las llamadas anomalías mullerianas, encontramos con más frecuencia el himen imperforado. Este problema se resuelve al seccionarlo en forma de cruz. La obliteración del conducto vaginal es igualmente quirúrgica para acceder al cuello uterino, aunque algunas veces suele haber ausencia congénita de endometrio. Es importante apoyarnos en una ultrasonografía para descartar los casos de hematocolpo, hematómetra o hematosalpinx, o visualizar si existe cavidad uterina y útero. Siempre se ha sugerido que a pacientes con amenorrea, y que son menores de 30 años, se les realice un cariotipo para descartar estos intersexuales.

La agenesia del conducto de Muller está representado por la falta de desarrollo del conducto de Muller, llamado síndrome de Rokitansky-Maya-Kuster-Hauser, y es una causa de amenorrea que se caracteriza por la ausencia o hipoplasia de la vagina, un útero que puede ser

normal pero que carece de conducto hasta el introito, o en lugar del útero pueden existir sólo unos cordones bicornes rudimentarios. En este caso debe solicitarse cariotipo, y debe ser  $xx$ , ya que pudiera tratarse de un pseudohermafroditismo. En el raro caso de que exista cavidad endometrial, puede haber dolor abdominal cíclico, y en un porcentaje cercano a 15% se presentan anomalías renales y esqueléticas de columna vertebral.

b) Amenorrea por causa ovárica. Respecto a ésta se presentan los siguientes casos:

- Insuficiencia ovárica prematura (en mujeres de menos de 40 años) de la que ya hablamos brevemente.

- La disgenesia gonadal con complemento cromosómico mosaico,  $45\ x/46\ xy$ , cromosopatías  $x$ ,  $47\ xxx$ , disgenesia gonadal pura o complementada con los testículos, los cuales deben ser extirpados para evitar su malignización (gonadoblastoma, disgerminoma, seminoma, etc.). Las causas de desarrollo sexual anormal se anotan en el capítulo correspondiente.

- Ovarios poliquísticos, que es la causa más frecuente de anovulación con amenorrea secundaria. Los criterios de diagnóstico son en general *i*) hiperandrogenismo, *ii*) anovulación u oligoovulación, *iii*) intolerancia a la glucosa, *iv*) esterilidad, *v*) obesidad, en un porcentaje elevado de mujeres, *vi*) hipertecosis.

- Hiperandrogenismo ovárico; ejemplo: tumor de células de la granulosa, tecoma del embarazo e hipertecosis del embarazo.

- Daño gonadal debido a radioterapia, quimioterapia o cirugía.

c) Amenorrea de origen hipofisiario (la hiperprolactinemia se estudiará en otro capítulo). Se presenta el síndrome de la silla turca vacía: su incidencia es en aproximadamente 6% de las mujeres y tiene como características la herniación del espacio subaracnoideo a través del diafragma de la silla turca, con paso del líquido cefalorraquídeo hacia el interior del espacio intraselar. Es primario cuando hay un aumento de la presión endocraneal, defectos congénitos de la silla turca, y secundario cuando es debido a intervenciones quirúrgicas de cráneo y radioterapia. El problema es que hay una pobre producción de FSH y LH (además de la ACTH, TSH, etc.) debido a la mala circulación hacia la

adenohipófisis. Hay casos en que la misma presión del líquido cefalorraquídeo en el espacio de la silla turca da por resultado la destrucción del tejido hipofisiario. La prolactina, como es de esperarse, es la única hormona que se eleva por ausencia del freno dopaminérgico.

Clínicamente cursan los pacientes asintomáticos; pero las mujeres de mediana edad, multíparas, obesas e hipertensas presentan cefalea, con cuadros de anovulación, acromegalia e hiperprolactinemia; puede haber rinorrea de líquido cefalorraquídeo, papiledema, disminución del campo visual, etc., en relación con la hipertensión intracraneal.

El diagnóstico de sospecha se da cuando a través de una radiografía simple lateral de la silla turca se aprecia un aumento global con ausencia o disminución muy importante de la hipófisis, lo cual debe confirmarse por tomografía o resonancia magnética, que dará el diagnóstico definitivo. El diagnóstico diferencial es con quistes hipofisarios. Entre los estudios de laboratorio se confirma la hiperprolactinemia y la baja de las hormonas FSH y LH. Es importante efectuar la campimetría en casos de disminución del campo visual, para descartar la herniación del quiasma óptico dentro de la silla turca.

El tratamiento depende de la sintomatología del individuo; para cefaleas administrar convencionales analgésicos; si hay hipertensión intracraneal se considerará cirugías de descarga, y los casos de hiperprolactinemia se tratarán con dopaminérgicos. En caso de deseo de embarazo se administrará gonadotrofinas exógenas.

Tenemos, por otra parte, el síndrome de Sheehan, que se define como un infarto o necrosis de la glándula hipófisis, lo que produce un panhipopituitarismo. Las causas pueden ser hemorragias graves en el posparto, accidentes con pérdida excesiva de sangre que llegan al *shock*, y esto se debe a la hipotensión brusca de las arterias que responden mediante un vasoespasmo, cerrando temporalmente la circulación portahipofisiaria.

Clínicamente debe existir una destrucción de la glándula de más de 70% para que se manifiesten los síntomas del hipopituitarismo, como es la baja o nula producción de gonadotrofinas, mal funcionamiento tiroideo y suprarrenal, aparición de diabetes insípida e incapacidad para la lactancia en el posparto debido a la destrucción de las células

lactotropas productoras de prolactina. Posteriormente se aprecia amenorrea, pérdida del vello púbico y axilar, astenia, inapetencia, pérdida de peso, que puede llegar a la caquexia.

El diagnóstico se hace por el antecedente hemorrágico o *shock* hipovolémico de otra índole; debe ordenarse también la determinación de LH, FSH, TSH, ACTH y cortisol que confirmarán el diagnóstico de hipopituitarismo o síndrome de Sheehan. La terapia debe estar encaminada a un tratamiento sustitutivo de las hormonas afectadas. Puede conseguirse el embarazo con tratamiento sustitutivo a base de FSH, LH, GnRH en pulsos e inductores de la ovulación.

Veamos ahora el caso de lesiones tumorales de la hipófisis. En la mayoría de casos su tratamiento debe ser multidisciplinario. Debe intervenir el endocrinólogo, el ginecólogo, el neurocirujano y el oncólogo, ya que muchas de estas patologías pueden variar en cuanto a su etiología y a su comportamiento. Su incidencia no va más allá de 10%, de las cuales sólo 50% serán clínicamente detectables. Entre estas patologías encontramos:

- Tumores productores de gonadotrofinas hipofisarias. Estos se identifican clínicamente por presentarse acromegalia, enfermedades cardiovasculares, pulmonares, diabetes e hipertensión arterial; galactorrea, amenorrea e hipertrofia de los órganos reproductores. Se realiza el diagnóstico entre la cuarta y la quinta década de la vida; la enfermedad se presenta por una sobreproducción de hormonas hipofisarias. El tratamiento es quirúrgico: la extirpación de la glándula, y debe haber un seguimiento estrecho de por vida, además de la administración de un tratamiento sustitutivo.

- Tumores productores de gonadotrofinas. Son aquellas neoplasias que producen hormona luteinizante u hormona folículo-estimulante. Se desconoce su etiología, pero se piensa que ciertos mecanismos inmunológicos atacan a un grupo limitado de células hipofisarias, las cuales crecerían en forma aberrante como consecuencia de una alteración genómica, generando así su sobreproducción. Se diagnostican clínicamente cuando adquieren la forma de grandes tumoraciones que propician una hipertensión intracraneal y sus consecuencias; el diagnóstico de certeza se basa en los métodos radiológicos, como una TAC o resonancia magnética. El tratamiento es quirúrgico por vía transesfenoidal.

- Otros tumores de escasa presentación en la hipófisis son: tumores productores de TSH, tumores productores de ACTH y craneofaringioma.

d) Amenorrea hipotalámica. Estas se producen por una alteración en la síntesis y/o secreción de GNRH, o su migración hacia la célula gonadotropa. Con ello hay incapacidad para estimular la liberación de las gonadotropinas hipofisiarias y, por lo tanto, no hay estímulo a nivel del ovario. Distinguimos los siguientes casos:

Amenorrea hipotalámica orgánica. Se presenta como consecuencia de una lesión del núcleo arqueado o de sus vías aferentes, que altera la secreción pulsátil de GNRH, con el consecuente hipogonadismo (baja producción de FSH y LH) e hipogonadotropo (baja producción de hormonas por el ovario). Su etiología probable son las infecciones como la meningitis tuberculosa, traumatismos, tumores, etcétera.

Su forma clásica son las que incluyen las pacientes con un desarrollo anómalo de las neuronas productoras de GNRH (Síndrome de Kallman). Este síndrome se transmite en forma recesiva ligada al cromosoma X. Dada la estrecha relación existente entre las neuronas productoras de GNRH y las que conforman el bulbo olfatorio, no es de extrañar que el hipogonadismo se asocie a una hipoplasia o agenesia de las estructuras olfatorias; por lo tanto cursan con anosmia. Hay pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico sin anosmia de origen congénito, en cuyo caso se clasifican como idiopáticas. En la clínica, estas pacientes acuden a consulta por amenorrea y retraso en el desarrollo sexual de genitales internos y externos, con genitales poco desarrollados, falta de vello púbico y axilar y anosmia. Corporalmente presentan un hábito enuicoide con desarrollo mayor de las extremidades. Pueden agregarse otras malformaciones de la línea media y se asocia con frecuencia a defectos en la percepción de colores, anomalías del tracto urinario y malformaciones esqueléticas.

Amenorrea hipotalámica funcional. Una forma reversible a la anovulación es el hipogonadismo hipogonadotrófico funcional; en este caso, factores ambientales y psicológicos distorsionan los procesos de producción, secreción y metabolización de la GNRH. La pulsatilidad de la GNRH está prolongada en el núcleo arqueado o arcuato. Algunas sustancias, como los corticoides, suprimen la secreción de GNRH, lo cual

es una respuesta al estrés con la secreción del factor liberador de corticoesteroides. Asimismo, la secreción de opiáceos endógenos suprime la pulsatilidad de la hormona liberadora de gonadotrofinas.

Estos pacientes también presentan algunas alteraciones metabólicas como la T3 y T4, las cuales están disminuidas con una TSH normal; las concentraciones de insulina y glucosa son inferiores que las de las mujeres que ovulan normalmente; presentan incremento de la melatonina nocturna y, en estados de dietas prolongadas, hay alteraciones de la hormona del crecimiento. El tratamiento consiste en conocer la causa desencadenante y/o dar tratamiento sustitutivo hormonal.

Amenorrea y pérdida de peso. Como sabemos, debe haber en la mujer un peso crítico y una composición de la masa corporal necesarios para que se produzca el desarrollo puberal y la menstruación. La pérdida de peso importante se acompaña por lo regular de alteraciones menstruales o amenorrea, menarquia tardía y retraso puberal. No se ha establecido el mecanismo causante, pero se sabe que un grado de masa crítica de tejido adiposo disminuye el ritmo metabólico, modificando los mecanismos neuroendocrinos y de control hipotalámico. También hay menor pulsatilidad de LH o de plano desaparece.

El tratamiento consiste en tener a la paciente en niveles normales de masa corporal, así como explicarle el mecanismo de la amenorrea y sus consecuencias, como la excesiva pérdida de peso, que puede tener en el futuro repercusiones importantes como el retraso puberal, osteopenia, que puede llegar a una osteoporosis a corta edad, etc. El apoyo familiar y de un profesional funciona en razón de una imagen corporal satisfactoria para ella sin llegar a la enfermedad.

Amenorrea por ejercicio físico. Se ha demostrado que la práctica del fuerte ejercicio físico lleva a la mujer a un retraso en la edad de la menarquia y trastornos menstruales que pueden llegar a la amenorrea. Los deportes que más afectan son los que se realizan en tierra y al aire libre, como las corredoras de fondo en relación a las nadadoras y ciclistas. Con esto se quiere decir que hay un impacto sobre los electrolitos y pérdida energética, aunados al impacto de las condiciones climáticas. Por lo anterior, es importante el aporte dietético que se reciba para el esfuerzo físico que se efectúa. Se debe considerar el estrés como efecto

relevante en las competidoras de alto rendimiento. El mecanismo de la amenorrea es el incremento de los niveles de opiáceos y neurotransmisores, aunado a la poca masa corporal que por lo regular hay. Dejando el ejercicio intenso, un buen aporte nutricional hace que la mujer vuelva a tener ciclos menstruales normales.

Amenorrea y anorexia. Es un tipo de amenorrea hipotalámica que se asocia a la pérdida de peso, también llamada anorexia nerviosa (AN). El ginecólogo es quizá el primer especialista al que acude la paciente con amenorrea, esterilidad y/o retraso en la pubertad, junto a una baja de peso importante como dato previo.

La AN es un síndrome con una tasa de mortalidad que varía de 5 a 15%, y se calcula que se presente en una de cada 200 mujeres en edad escolar.

El diagnóstico tiene las siguientes características:

- Comienzo a temprana edad, que es entre 10 y 30 años
- Pérdida de peso de 25% o 15% por debajo de lo normal según la edad y estatura
- Actitudes de negación, falseamiento de la imagen corporal y manipulación o atesoramiento de alimentos y laceraciones en paladar y orofaringe por la autoprovocación del vómito
- Por lo menos uno de los siguientes hallazgos: lanugo, bradicardia, hiperactividad, comida excesiva (bulimia), vómitos que pueden ser autoprovocados
- Amenorrea
- Ninguna enfermedad concomitante (tuberculosis, enfermedades endocrinas, etcétera)
- Sin trastorno psiquiátrico
- Se puede presentar: diabetes insípida, hipercarotinemias, presión sanguínea baja y estreñimiento

Esta enfermedad inicia por lo regular con una dieta voluntaria para controlar el peso, lo que se puede volver en algunos individuos una sensación de miedo al ver incrementado su peso, por lo que cuidan las calorías consumidas en exceso y realizan vómitos autoprovocados.

También se observa en mujeres de un estrato socio-cultural medio alto, antes de los 25 años de edad, e interviene en la presentación y agudización de esta patología la familia cercana y amigos, los cuales presionan para no subir de peso pues es la “moda” estar delgada. En algunos países se les exige a las modelos de las casas de alta costura que deben tener un mínimo de masa corporal para poder presentarse en las pasarelas, pues ya están conscientes del peligro que corren físicamente o del riesgo que la imitación que de ellas puedan hacer otras personas jóvenes pueda existir.

En este caso, el diagnóstico de laboratorio reporta valores bajos de FSH y LH, elevación de los niveles de cortisol, niveles normales de prolactina; la TSH puede estar alterada. La pulsatilidad de la GnRH está disminuida. El tratamiento consiste en apoyo psicológico y familiar y un programa de 2 600 calorías con el objeto de romper los hábitos de comida de la enferma. Speroff apunta en su libro que una mujer adulta que pese menos de 45 kg y persiste en esa baja de peso debe tener una consulta con el psiquiatra. La amenorrea posterior a la ingestión prolongada de anticonceptivos no se considera una patología, pues lo que sucede es que en este caso el endometrio se atrofia, por lo que el tratamiento consiste en la interrupción del contraceptivo; al cabo de un par de meses volverá la menstruación.

## Resumen

- Las alteraciones de la secreción y el metabolismo de catecolaminas en la autorregulación de los esteroides sexuales o alteración de la circulación sanguínea a través del plexo portal hipotálamo-hipófisis pueden interrumpir el proceso que lleva a la ovulación.
- La mayoría de los casos de amenorrea hipotálamo-hipofisiaria tiene un origen funcional y puede repararse modificando la conducta causal, estimulando la secreción de gonadotropinas o administrando gonadotropinas exógenas.
- El método definitivo para identificar la disfunción hipotálamo-hipofisiaria es la cuantificación de las concentraciones de FSH, LH y prolactina en sangre. Estas afecciones, la concentración de FSH y

LH están en el límite inferior. La concentración de prolactina es normal en la mayoría de estas enfermedades, pero está elevada en los prolactinomas hipofisarios.

- Cuando hay un aumento en las concentraciones de FSH y LH, significa que los ovarios están dejando de funcionar.
- La obstrucción de los orificios excretores del aparato reproductor femenino en la mayoría de los casos se debe a anomalías congénitas de los conductos paramesonéfricos.
- Entre las causas frecuentes de amenorrea hipotálamo-hipofisaria se encuentran las siguientes: *a)* Causas funcionales: pérdida de peso, ejercicio excesivo, obesidad. *b)* Causa inducida por drogas/fármacos: marihuana, antidepresivos. *c)* Causas neoplásicas: prolactinomas hipofisarios, craneofaringiomas, hamartoma hipotalámico. *d)* Causas psicógenas: ansiedad crónica, pseudociesis, anorexia nerviosa. *e)* Otras causas: traumatismo craneal, enfermedades crónicas.

## Bibliografía

- AYALA, R. A. *Medicina de la reproducción humana*. 2a ed., Editores de Textos Mexicanos, México, DF, 2006.
- GUZICK, S. D. y K. Hoeger. *Polycystic Ovary Syndrome*. The American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington, 2009.
- HOFFMAN, L. B. *et al. Williams. Ginecología*. 2a ed., McGraw-Hill, México, 2014.
- SPEOFF, L. O. y A. M. Fritz. *Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad*. 7a ed., Lippincott Williams and Wilkins, Barcelona, 2006.
- TOWNSEND, M. C., D. Beauchamp, M. B. Evers y K. Mattox K. *Sabiston. Tratado de cirugía*. 19a ed., Elsevier Saunders, España, 2015.
- TOZZINI, I. R. *et al. Ginecología*. 1a ed., Corpus, Buenos Aires, 2011.

## 12. HIPERPROLACTINEMIA

La prolactina (PRL) es una hormona que está producida y secretada por las células lactotropas de la hipófisis anterior y es una de las alteraciones más frecuentes del eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Esta hormona está regulada por la dopamina, que es su factor inhibidor más importante y conocido, por lo que la hiperprolactinemia es la elevación anómala de la prolactina, y se diferencia de la galactorrea, que es la secreción de una sustancia a través del pezón.

La hiperprolactinemia es consecuencia de una fuerte estimulación de las células lactotropas de la adenohipófisis, o de una alteración de los mecanismos de control. Por ejemplo, tenemos a todos aquellos factores que anulan la acción de la dopamina, que actúa impidiendo la progresión de GnRH y provoca la inhibición de PRL. La concentración o nivel considerados como normales son de 20 ng/ml.

Para valorar esta hormona es necesario cumplir ciertos requisitos, para disminuir en lo posible el riesgo de falsos positivos: entre ellos realizar la extracción de sangre en un mínimo de dos horas después de despertar, en ayunas, sin previa exploración mamaria y evitando al máximo el estrés de la propia extracción. No se aconseja diagnosticar la hiperprolactinemia con una sola determinación, ya que pudiera haber falsos positivos; por tanto, se sugiere cotejarla con una segunda muestra, la cual demuestre la elevación de la PRL.

## Etiología

Algunos autores distinguen cinco grupos diferentes de hiperprolactinemia: iatrogénica, refleja, secundaria al hipotiroidismo, idiopática y tumoral.

**Iatrogénica.** Es la causa más frecuente de esta enfermedad, y se da por la ingesta de fármacos que alteran el sistema de regulación negativo que ejerce la dopamina; entre estos fármacos tenemos los que actúan a nivel hipotalámico, interfiriendo en la síntesis y liberación de dopamina o disminuyendo sus reservas. Entre estos destacan los opiáceos y los antihipertensivos derivados de la reserpina o de la alfa-metildopa.

Hay otros fármacos que actúan sobre la adenohipófisis, bloqueando la fijación al receptor de la dopamina. Antagonistas de esta hormona son: los antieméticos como la metoclopramida o domperidona, los sedantes centrales del tipo de las fenotiacinas, las butirofenonas (como el haloperidol), los tioxantenos, las benzaninas, el verapamilo y otras drogas que actúan directamente sobre la adenohipófisis como la cimetidina, ranitidina, antihistamínicos y los antidepressivos tricíclicos.

**Refleja.** Ésta, cuando hay liberación de prolactina, se produce como consecuencia del estímulo anómalo del arco reflejo que desde el pezón induce la hiperprolactinemia fisiológica durante la lactancia. También pueden activar este arco reflejo las lesiones torácicas como cicatrices postquirúrgicas o lesiones de los nervios intercostales en fracturas costales, por herpes zóster, así como las quemaduras o lesiones medulares.

**Tiroidea.** Aproximadamente 40% de casos de hipotiroidismo cursan con esta patología. La elevación de la hormona estimulante del tiroides (TSH) se comporta con un aumento en la sensibilidad de las células secretoras de PRL. Este efecto estimulador de la TSH sobre las células lactotropas induce, a largo plazo, un aumento del tamaño global de la hipófisis, que al restaurar el eutiroidismo mediante tratamiento con tiroxina llega a desaparecer.

**Secundaria.** Esta enfermedad se puede asociar a la cirrosis hepática y a otras enfermedades hepáticas graves, a enfermedades renales que requieran diálisis, a la insuficiencia adrenal, al estrés crónico, al atletismo de alta competición o al síndrome de ovario poliquístico que es una enfermedad hiperandrogénica.

Idiopáticas o funcionales. Se piensa que más de 50% de las hiperprolactinemias se deben a procesos tumorales no detectados mediante los métodos habituales. El resto de los casos se pueden atribuir a la alteración en la síntesis, liberación y/o metabolismo de la dopamina o de algún factor liberador de PRL aún no identificado.

Tumoral. Algunos autores refieren que 10% de los tumores intracraneales son de origen hipofisiario y constituyen una de las causas más frecuentes de hiperprolactinemia. A estos tumores se les denomina prolactinomas, ya que secretan exclusivamente PRL. Es importante saber que cualquier tumor hipofisiario productor o no de PRL puede causar hiperprolactinemia al comprimir el tallo hipotálamo hipofisiario y dificultar así la llegada de la dopamina con su efecto inhibitorio. Entre estos tumores tenemos a los craneofaringeomas y al síndrome de la silla turca vacía. Los prolactinomas productores de PRL son los tumores más frecuentes de la hipófisis, y corresponden a 30% de todos los adenomas hipofisiarios intervenidos quirúrgicamente.

## Signos y síntomas

Es clásico encontrar en esta enfermedad la sintomatología de amenorrea y galactorrea o, incluso, puede haber pacientes totalmente asintomáticas cuyo diagnóstico se realiza en forma casual en un análisis de rutina. Existe una correlación entre el grado de hiperprolactinemia y las alteraciones del ciclo menstrual: con concentraciones superiores a 75 ng/ml las pacientes presentan amenorrea, y entre 30 y 60 ng/ml tienen oligomenorrea.

Generalmente la amenorrea provocada por la elevación de la prolactina es de tipo secundario. La presencia de galactorrea en algunos casos (de 30% a 45%) se relaciona con la hiperprolactinemia; y no hay que olvidar que la anovulación de la hiperprolactinemia es por hipogonadotropismo. Podemos casi tener la seguridad de que cuando la galactorrea se asocia a alteraciones menstruales, hasta en 90% de los casos la PRL está elevada.

## Diagnóstico

Como toda enfermedad, el diagnóstico se basa en una completa historia clínica, apoyada por la determinación de prolactina en sangre y exploraciones radiológicas como la resonancia magnética (de elección), la TAC, dejando a la radiografía simple de la silla turca como un método diagnóstico indirecto, que tan sólo permite la detección de tumores hipofisarios que afectan a la masa ósea. En el esquema 1 se describe el diagnóstico de esta patología.

Sólo puede realizarse el diagnóstico definitivo con el empleo de técnicas inmunohistoquímicas y microscopía electrónica junto con la anatomía patológica, para determinar el tipo de tumor.

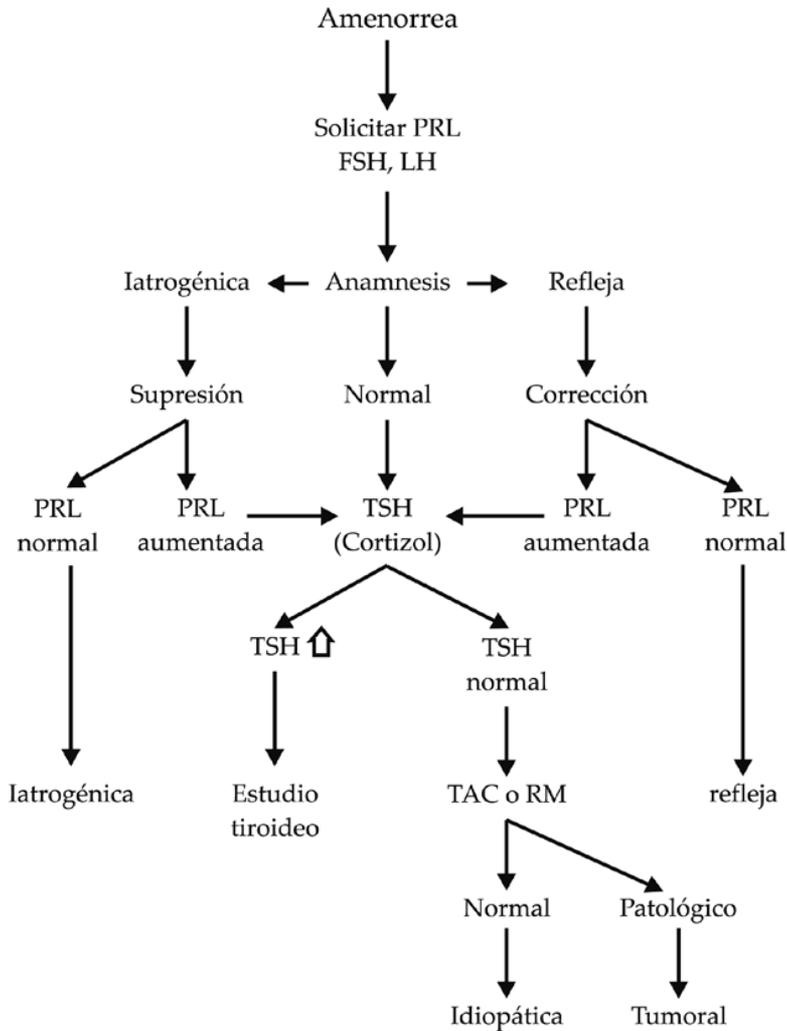
## Tratamiento

El objetivo principal será la disminución de los niveles de PRL y, por lo tanto, de la recuperación del eje hipotálamo-hipófisis-ovario normal que se traduce en ciclos menstruales normales y ovulación. Se debe administrar agonistas dopaminérgicos en el 90% de las hiperprolactinemias tumorales, ya que estos tienen un efecto antitumoral, y se consigue una reducción que llega a ser superior a 25% en más de las tres cuartas partes de los casos, en un tiempo aproximado de tratamiento de 6 a 12 meses.

El medicamento que se ha utilizado durante años es la bromocriptina, aunque está siendo superada en eficacia y tolerancia por la cabergolina, la lisurida o la quinagolida, agonista puro de receptores dopaminérgicos.

Las pacientes tratadas con bromocriptina presentan efectos secundarios hasta en 70%, entre los que se encuentran náuseas y vómitos, cefalea, vértigo e hipotensión ortostática, somnolencia, sequedad de boca, estreñimiento, enuresis y alucinaciones. Lo anterior se puede evitar iniciando con bajas dosis por la noche y después de las comidas para disminuir estos efectos.

Se define la resistencia al tratamiento como la imposibilidad de normalizar la PRL a pesar de aumentar la dosis del fármaco.



**Esquema 1.** Esquema diagnóstico de hiperprolactinemia

La cabergolina se caracteriza por tener una actividad más duradera, lo que permite espaciar la dosificación a una o dos tomas por semana. La dosis de 0.3 y 1 mg disminuye las concentraciones de PRL durante más de una semana. La normalización de la PRL, de la función ovárica y de la

reducción de la masa tumoral se consigue con dosis semanales de entre 0.2 y 3 mg. La asociación de dopaminérgicos y el embarazo no ha mostrado ser teratogénico, por lo que no se contraindica en el embarazo.

### **Tratamiento quirúrgico**

Este tipo de tratamiento se elige en los macroprolactinomas o prolactinomas que no responden a la administración de los agonistas dopaminérgicos. Su función consiste en extirpar el tumor preservando la mayor cantidad de tejido circundante sano posible.

La cirugía es de primera elección en aquellos tumores hipofisarios no secretores de PRL o tumores paraselares. La radioterapia hipofisaria externa se ha empleado con resultados ambiguos.

### **Bibliografía**

- BEREK, S. J. *Ginecología de Novak*. 15a ed., Lippincott Williams and Wilkins, Whashington, 2013.
- BECKMANN, R. B. C. *Obstetricia y ginecología*. 7a ed., The American College of Obstetricians and Gynecologists, Estados Unidos, 2015.
- SPEROFF, L. y A. M. Fritz. *Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad*. 7a ed., Lippincott Williams and Wilkins, Barcelona, 2007.
- SMITH, T. P., A. M. Suliman, M. N. Fahie-Wilsonn *et al*. *Gross Variability in the Detection of Prolactin in Sera Containing Big Big Prolactin by Commercial Immunoassays*. J Clinical Endocrinolgy Metabolism, Washington, 2002.

## 13. CLIMATERIO Y MENOPAUSIA

*Jorge Olivares Nowak<sup>9</sup>*

Definimos a la menopausia como el cese permanente de la menstruación, cuando ha transcurrido un año desde la última menstruación sin haber presentado ningún sangrado en ese lapso de tiempo.

El climaterio es un proceso que se presenta generalmente en la mitad de la vida de la mujer y es la fase del proceso de envejecimiento durante el cual la mujer pasa del estado reproductivo al no reproductivo como consecuencia del agotamiento folicular.

### **Epidemiología**

En el Censo Nacional de Población (INEGI, 2010) se estimó que hay más de 112 millones de mexicanos, 51% formado por mujeres y 49%, por hombres. Los estados donde se concentra alrededor de 50% de la población son: Estado de México, Distrito Federal, Veracruz, Jalisco y Puebla. La esperanza de vida en la mujer mexicana en 2010 es de 80 años, 28 años más que en 1950.

El climaterio es un proceso que se presenta a la mitad de la vida de la mujer y es la fase del proceso de envejecimiento durante el cual la mujer pasa del estado reproductivo al no reproductivo. Hay muchos

---

<sup>9</sup> Jorge Olivares Nowak es gineco-obstetra (certificado), profesor de la Facultad de Medicina-Xalapa de la Universidad Veracruzana y está adscrito al Centro Estatal de Cancerología Dr. Miguel Dorantes Mesa, SESVER.

factores asociados: biológicos, sociales, genéticos, culturales, hábitos en el estilo de vida, clima, educación, nivel de vida, etc. La menopausia, que es un proceso fisiológico que se encuentra en el marco del climaterio, aparece en México a los 47.9 años de edad. El acceso a los sistemas de salud institucionales es de aproximadamente 57% y a los privados es de 43% en nuestra población femenina.

Cuando hablamos del incremento de riesgo, nos referimos a la característica o circunstancia que aumenta la posibilidad de que se produzca un daño o se obtengan resultados no deseados. En México, este incremento de riesgo se ve reflejado en el incremento de peso corporal en la mujer, con 23.02% de obesidad, 41.43% de sobrepeso, 25.69% de peso normal y sólo 1.72 de bajo peso. Después de los 40 años de edad, se observa un predominio del sobrepeso en contra de la obesidad y así persiste en índice de masa corporal al paso de los años de sobrepeso en nuestras mujeres.

Las mujeres mexicanas tienen algunas diversidades y similitudes en la presencia del climaterio, ya que se relacionan con el clima, la altitud, la alimentación, los hábitos que son particulares de cada mujer. En un estudio (ENACLIM) realizado se observó que las principales causas de demanda de consulta de las mujeres en esta etapa de la vida fueron: revisión preventiva (39.6%), síntomas vasomotores (16%), alteraciones menstruales (10.2%), síntomas urogenitales (6.6%), dolores musculares o articulares (5.1%), síntomas psicológicos, alteraciones mamarias (4%), problemas circulatorios, trastornos del sueño (1.8%), anticoncepción (1.4%), alteraciones sexuales (1.3%) y fractura vertebral (0.3%).

Entre los síntomas severos a muy severos en la menopausia resaltan: fatiga (28%), mialgias (25.1%), alteraciones del sueño (24%), síntomas vasomotores (23.8%), depresión (23%), irritabilidad (22.8%), alteraciones sexuales (21.6%), resequedad vaginal (19.7%), cefalea (19.1%), ansiedad (18.5%), trastornos vesicales (13.5%), taquicardia (8.4%), alteraciones mamarias (3%); en la posmenopausia, los seis principales síntomas que prevalecen son: fatiga, mialgias, alteraciones del sueño, síntomas vasomotores, resequedad vaginal y alteraciones sexuales. En esta etapa, las enfermedades crónico-degenerativas como el cáncer y la diabetes y los eventos cardiovasculares son frecuentes.

## Fisiopatología

Los ovarios poseen actividad limitada en el tiempo; esta puede ser de poco más de 35 años; la causa de la involución ovárica aún no es conocida. A partir de la adolescencia, los folículos más sensibles a la FSH maduran primero, de modo que, al aproximarse la menopausia, van quedando los menos sensibles, siendo resistentes no sólo a la FSH sino a la LH también, suprimiéndose la ovulación, que es la alteración ovárica sustancial, con evolución de los folículos a la atresia.

Desde antes de la menopausia, comienza a fallar la ovulación, con ciclos monofásicos que alternan con los bifásicos y que van aumentando progresivamente hasta el cese definitivo.

La alteración anatómica más importante es la disminución en el número de folículos que maduran, a lo que se agrega la esclerosis progresiva, que reduce el volumen de los ovarios en 50%, con superficie blanquecina y rugosa, con cuerpos albicans, restos de cuerpo amarillo sumergidos en el estroma fibroso y vasos sanguíneos hialinizados.

La anulación del aparato folicular se traduce en disminución de estradiol, con disminución de LH más acentuada que de FSH, en los años que preceden a la menopausia; pero después de ésta, la FSH aumenta en proporción mayor que la LH, manteniéndose ambas elevadas definitivamente.

La actividad estrogénica se mantiene, pero de forma diferente que antes de la menopausia. La producción de estradiol y estrona es muy limitada, ya que los ovarios son incapaces de aromatizar los andrógenos; en cambio, la producción de testosterona y androstenediona está elevada, con concentraciones en la sangre de la vena ovárica considerablemente más alta que en la circulación sistémica.

Pero, a pesar de la disminución de estrógenos producidos por los ovarios, la concentración sanguínea, especialmente de estrona, que es el principal estrógeno en la posmenopausia, puede ser considerable; sin embargo su origen no es ovárico, sino que deriva de la conversión de androstenediona, procedente en su mayor parte de las suprarrenales, en el tejido adiposo y en menor proporción de los músculos y el hígado.

Cuanto mayor es la masa de tejido adiposo, mayor es la conversión por aromatización de androstenediona a estrona, de modo que, en mujeres obesas, la estrona está muy elevada, lo que constituye un factor de riesgo para cáncer de endometrio.

## Clasificación

Como anotamos anteriormente, el promedio en la mujer mexicana es de 47.9 años de edad, dos años menos que en los países desarrollados y, según como se presente, puede ser menopausia natural (fisiológica), que se presenta como resultado de una declinación hormonal del ovario, o iatrogénica (debida a la ablación ovárica, como sucede en la extirpación quirúrgica de ambos ovarios, en la radioterapia, quimioterapia, medicamentos antiestrogénicos, etc.). Según la edad en que se presente, puede ser: menopausia precoz, que ocurre antes de los 45 años; la falla ovárica prematura, que es en la mujer de 40 o menos años; y menopausia tardía, que tiene lugar después de los 55 años.

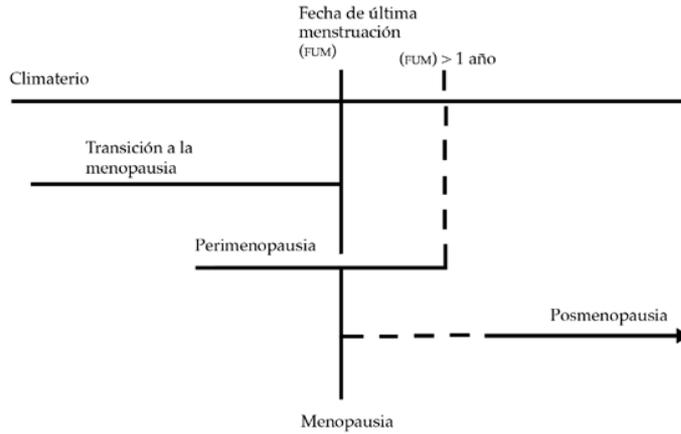
En el climaterio distinguimos:

**Premenopausia:** se presenta o se toma de referencia una edad mayor de 35 años hasta antes de la menopausia. Muchos autores la suman en la perimenopausia.

**Perimenopausia:** es el periodo que precede en meses o años a la menopausia. Se puede acompañar de alteraciones del ciclo menstrual como sangrado excesivo, prolongado, sangrado intermenstrual, etc., y se prolonga hasta un año después de la menopausia.

**Menopausia:** cese definitivo de la menstruación y se considera como un signo del climaterio.

**Posmenopausia:** periodo que sigue a la menopausia; en esta fase surgen complicaciones y los síntomas propios por la falta de hormonas, en especial los estrógenos, los cuales irán declinando en forma paulatina, lenta y progresivamente, con el paso de los años. La posmenopausia precoz puede abarcar desde los 6 años posteriores de la fecha de última menstruación y la menopausia tardía hasta el resto de la vida de la mujer (véase la figura 1).



**Figura 1.** Diferentes periodos de tiempo que rodean a la menopausia

Este tipo de menopausia motiva una disminución prematura de estrógenos, que tiene repercusiones negativas en el organismo, incluyendo la ausencia de posibilidad de fertilidad; pero las principales implicaciones negativas sobre la salud se dan a nivel cardiovascular y óseo, ya que el tiempo de exposición a niveles bajos de estrógenos es mayor de lo habitual.

### Manifestaciones clínicas de la premenopausia y de la posmenopausia

Trastornos menstruales. Aparecen en la premenopausia y se caracterizan por ciclos monofásicos que preceden a la menopausia, debido a ciclos anovulatorios, alternando o no con ciclos normales; se traducen en insuficiencia progestacional, dando alteraciones en la duración y regularidad de los ciclos.

El volumen menstrual puede ser desde muy escaso y por lapsos cortos, hasta ser abundantes y por semanas, o con periodos de amenorrea. Estos trastornos se deben a la declinación en la función ovárica, que origina una ovulación irregular y cada vez menos frecuente, con niveles hormonales cambiantes, que son la causa final de las alteraciones en los ciclos.

Bochornos (sofocos). Son parte de lo que se conoce como síndrome vasomotor, debido a una vasodilatación periférica, consecutiva a una parálisis de la vasoconstricción; pero esto no se debe a una modificación adrenérgica, ya que la adrenalina, la dopamina y la noradrenalina no se encuentran alteradas; más bien, se debe a la disminución de estrógenos en un organismo sensibilizado a ellos.

Los bochornos suelen acompañarse por sudoración, escalofríos, mareos, palpitaciones, cefalea, náuseas o insomnio; son referidos como oleadas bruscas de calor en cara, cuello y parte superior del tronco, persistiendo por pocos segundos y hasta varios minutos.

Los bochornos se incrementan por: climas con temperaturas elevadas, comidas muy calientes o muy condimentadas, café, alcohol o estrés; se pueden presentar a cualquier hora del día, intensificándose por las noches.

En 75% de las pacientes posmenopáusicas, los bochornos duran algunos meses; en menos de 15% duran más de un año. Este es el motivo más frecuente de consulta en el climaterio.

Cambios emocionales. Muchas mujeres cursan el climaterio sin problemas emocionales notorios; algunas se sienten mejor al liberarse de la posibilidad de embarazo y de hemorragias menstruales. Otras presentan diversos grados de nerviosismo, irritabilidad, cansancio, agresividad, disminución de la libido, desadaptación, insomnio, alteraciones de la memoria y depresión.

Estos trastornos pueden deberse a las modificaciones hormonales o, como el del insomnio, debido a las incomodidades nocturnas producidas por los bochornos. Pero la mayoría de las veces la explicación de los cambios psicológicos se debe a otros factores no relacionados con la menopausia.

Alteraciones de la memoria. La pérdida de la memoria es un proceso involutivo normal del ser humano, inherente a la vejez; pero cuando esta es muy marcada, puede ser que se asocie a un deterioro de las funciones intelectuales, como la demencia del tipo de la enfermedad de Alzheimer. Esta enfermedad es gradual; en sus inicios hay pérdida de la memoria reciente, desorientación, problemas de conducta; más

tarde, falla del control de las micciones y evacuaciones y, al final, incapacidad para comunicarse e identificar a sus seres queridos.

Se puede deber a la disminución de estrógenos, ya que hay evidencia documentada de los efectos de los estrógenos sobre el SNC; sin embargo, no es la única causa de esta enfermedad, ya que existen otros factores que contribuyen a ella, como la esclerosis arterial cerebral, atrofia cerebral, factores genéticos, etcétera.

Síntomas genitourinarios. La disminución de estrógenos afecta la vagina, la uretra y la vejiga. En la vagina hay disminución del grosor, flexibilidad y lubricación, lo que condiciona escozor, prurito y leucorrea, por lo que la paciente manifiesta dispaureunia.

La uretra disminuye su grosor, propiciando inflamaciones que producen disuria, tenesmo vesical y poliuria, así como incontinencia urinaria de esfuerzo. Los trastornos de estática pélvica se relacionan con la paridad, haciéndose más notorios después de los 50 años. La infección de vías urinarias aumenta en esta edad por los cambios que sufren los tejidos del aparato genitourinario.

Cambios cutáneos. La piel está constituida por la epidermis y la dermis; en esta última, su principal masa y fuerza tensil está dada por el colágeno, cuya cantidad disminuye al disminuir los estrógenos. Esto facilita la aparición de las líneas de expresión y las arrugas, pero hay otros factores: genéticos, alimentación, tabaquismo, exposición excesiva al sol, estrés y envejecimiento.

La piel, al adelgazarse, dificulta la cicatrización y disminuye su hidratación, lo que produce resequedad con molestias asociadas, como irritación y prurito. Otros cambios en la piel son la disminución de la pigmentación, se pierde vello púbico y axilar y se incrementa en cara.

Efectos cardiovasculares. La mayor incidencia de enfermedad cardiovascular después de la menopausia se explica, en parte, por la disminución de estrógenos, lo que favorece el aumento del colesterol total en la sangre, a expensas del colesterol de baja densidad (col-LDL). Debido a esto, aumenta el riesgo de aterosclerosis, que es el depósito progresivo de grasas y varios tipos de células en la pared interna de las arterias. A estos depósitos se les conoce como placa de ateroma.

Cuando esto se presenta en las arterias coronarias, se puede presentar el infarto al miocardio. Aproximadamente una de cada tres mujeres mayores de 50 años fallece a causa de ello, lo cual es raro antes de la menopausia. La mujer desarrolla los mismos problemas cardiacos que el hombre, pero 10 años más tarde, por el efecto cardioprotector que brindan los estrógenos. Sin embargo, esta ventaja se pierde cuando, además del hipoestrogenismo, la mujer tiene uno o más factores de riesgo como: edad, sedentarismo, estrés, dieta y obesidad, hipercolesterolemia, diabetes e hipertensión arterial, historia familiar de enfermedad cardiovascular, tabaquismo y alcoholismo, y deficiencia de estrógenos.

Estos problemas o padecimientos cardiovasculares se manifiestan con diversos tipos de alteraciones, como valvulopatías, insuficiencia cardiaca, trastornos del ritmo (bradicardia y taquicardia), hipertensión arterial, EVC; pero la más seria de todas en la menopausia es el infarto agudo al miocardio.

Hay otro proceso que afecta la luz de las arterias coronarias, que es la angina de pecho, producido por un espasmo brusco de la arteria a nivel de la placa de ateroma. Pero, en ocasiones, este espasmo se produce en áreas sanas de las arterias coronarias, lo que se conoce como síndrome X, y es más frecuente en mujeres posmenopáusicas, por lo que se asocia a la disminución de estrógenos.

Efectos de los estrógenos en la aterosclerosis. Los estrógenos desempeñan una doble labor en la prevención de la aterosclerosis: 1. Actúan como antioxidantes potentes, impidiendo la oxidación del colesterol-LDL, que es tóxico para las células endoteliales arteriales. La lesión tóxica hace que las plaquetas liberen factores que hacen que proliferen las células de la pared vascular e inducen también una actividad procoagulante. 2. Mantienen la integridad del endotelio, además de un efecto benéfico sobre las cifras de colesterol.

Efectos de los estrógenos en lípidos. El colesterol-LDL aumenta junto con el colesterol total, y hay disminución de colesterol-HDL tras la menopausia. Tanto el colesterol total como el colesterol-LDL tienden a depositarse en la íntima arterial, dando lugar a la aterosclerosis; los estrógenos reducen este riesgo.

Sistema arterial. Los estrógenos inducen una vasodilatación en las arterias coronarias y periféricas, produciendo un aumento en el flujo sanguíneo y disminución de la presión arterial, lo que disminuye la morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular. Pero estos beneficios se reducen tras la menopausia.

Los estrógenos también actúan directamente sobre las células endoteliales, induciendo la producción de óxido nítrico, conocido también como factor relajador de origen endotelial (EDRF), el cual tiene un efecto vasodilatador, mejorando el flujo sanguíneo. Esta acción se reduce después de la menopausia.

Trombosis. Después de la menopausia, la disminución de estrógenos aumenta el riesgo de trombosis; sus tres causas principales son las siguientes: *a)* lesión del endotelio vascular, que es el responsable de mantener la hemostasia normal. *b)* Estásis de la sangre circulante. *c)* Alteraciones de los mecanismos de la coagulación, como desequilibrio entre los factores que favorecen la coagulación y los que inducen la fibrinólisis.

Pero también hay factores genéticos que aumentan el riesgo de trombosis. De las mujeres, 3% hereda una molécula de factor v anormal (factor v Leiden). Se trata de un factor de la coagulación, resistente a la proteína c activada, que es un anticoagulante que inactiva al factor v. En mujeres con historia familiar de anomalías del factor v, el riesgo de trombosis es 30 veces mayor cuando utilizan anticonceptivos orales.

Osteoporosis. Se define como la formación de espacios anormales en el hueso, secundaria a una gran pérdida de la masa ósea. El esqueleto está compuesto por tejidos en constante actividad y, al mismo tiempo que se destruye una parte, ésta se sustituye por hueso recién formado, lo que se conoce como remodelación. La osteoporosis es un padecimiento frecuente, y se estima que una de cada tres mujeres mayores de 50 años sufrirá fracturas como consecuencia del mismo. En México, la prevalencia de osteoporosis en mujeres mayores de 50 años es de 16 por ciento.

Los cambios que van debilitando al hueso son silenciosos, por lo que la osteoporosis permanece oculta por largo tiempo, ya que sólo en etapa tardía se expresa con lumbalgia, disminución de la talla y deformación progresiva de la columna vertebral, con tendencia a la cifosis. La masa ósea y la remodelación ósea se lleva a cabo por la actividad de

los osteoclastos, que reabsorben el hueso, y por los osteoblastos, que lo forman. Estas actividades suelen estar equilibradas, con lo que la masa ósea se mantiene relativamente estable.

En la posmenopausia, la disminución de estrógenos aumenta la resorción ósea y produce alteraciones en el metabolismo del calcio, dando como resultado la osteoporosis.

Clasificación de la osteoporosis. Osteoporosis primaria: es la que se presenta como consecuencia de la evolución natural de la posmenopausia. Se divide en dos tipos: tipo I: se presenta de 10 a 15 años después de la menopausia y provoca pérdida de hueso esponjoso, se observa más en muñeca y columna; tipo II: aparece con el curso de la edad y produce pérdida de hueso compacto y esponjoso; es frecuente en cadera a nivel del cuello del fémur.

Osteoporosis secundaria. Esta es consecuencia del uso prolongado de ciertos medicamentos a dosis altas o consecutiva de ciertas enfermedades:

Medicamentos: corticoesteroides, tiroideos, anticonvulsivantes, diuréticos, antiácidos con aluminio, análogos GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas), heparina.

Enfermedades: mieloma múltiple, hipogonadismo, hipertiroidismo e hiperparatiroidismo.

Los actores de riesgo en cuanto a la osteoporosis pueden ser:

- a) Genéticos: raza, sexo, constitución física, tendencia familiar
- b) Nutricionales: bajo consumo de calcio, consumo elevado de café y/o alcohol
- c) Estilo de vida: tabaquismo, sedentarismo
- d) Endócrinos: edad de la menopausia
- e) Otros: medicamentos y enfermedades

Huesos. Los huesos constan de dos capas, una externa o cortical, formada por materia compacta, y una interna o trabecular, que es la porción esponjosa. El hueso está constituido por cuatro elementos:

1. Fibras colágenas: forman 95% del componente orgánico; en ellas se incrustan los minerales.
2. Fracción amorfa: forma el 5% restante y ocupa el espacio entre las fibras colágenas.
3. Células óseas:
  - a) Osteoblastos. Cubren las superficies óseas en contacto con el medio interno, sintetizan las fibras colágenas y la sustancia amorfa, contienen fosfatasa alcalina y son sensibles a la acción de la hormona paratiroidea y calcitonina.
  - b) Osteocitos. Distribuidos entre las laminillas, ocupando espacios lacunares, intervienen en el intercambio de calcio entre el hueso y el medio interno y son sensibles a la hormona paratiroidea.
  - c) Osteoclastos. Son multinucleados y móviles, se extienden sobre la superficie ósea y ejercen acción osteolítica, favoreciendo la resorción ósea y de minerales.
4. Minerales: formados por calcio y fosfatos. El calcio se ingiere de 500 mg a 1 000 mg al día, y se absorbe en el intestino delgado por acción de la vitamina D.

El calcio circula en la sangre en concentraciones de 8.8-10.5 mg/dl, la mayor parte fijado a la albúmina (calcio proteico) y una pequeña parte en forma libre (calcio iónico), que es el que realmente ejerce todas las acciones cálcicas.

Los huesos contienen de 1 000 gr a 1 500 gr de calcio, lo que representa 98% del calcio de todo el organismo. Cumplidas sus funciones metabólicas, el exceso de calcio es eliminado por los riñones en concentraciones de 100 mm a 150 mm y hasta 400 mg al día.

La regulación del metabolismo fosfocálcico es como sigue:

La hormona paratiroidea: *a)* estimula la resorción ósea ejercida por los osteoclastos, *b)* aumenta el paso de calcio de los huesos a la sangre, *c)* disminuye la excreción renal de calcio, *d)* aumenta la excreción renal de fosfatos, *e)* favorece el transporte de calcio y de fósforo a través de las membranas celulares.

La calcitonina: *a)* es producida en las células c o parafoliculares de la tiroides, *b)* inhibe la resorción osteoclástica, *c)* aumenta la excreción

renal de calcio, fosfatos y otros minerales, *d*) es dudoso que estimule la osteogénesis.

La vitamina D: la natural es la D<sub>3</sub> (colecalfiferol), que procede de la conversión en la epidermis de una provitamina (7-dehidrocolecalfiferol) bajo la acción de los rayos ultravioleta del sol, o bien, puede absorberse por vía digestiva con los alimentos como vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol).

Tanto la vitamina D<sub>2</sub> como la D<sub>3</sub> son convertidas en el hígado en 25-hidroxicolecalfiferol, y éste se transforma en el riñón en 1.25-dihidroxicolecalfiferol, que es el verdadero elemento activo, por lo que se considera como una hormona renal.

Las funciones de la vitamina D son: *a*) Es el principal estímulo para la absorción del calcio y de fosfatos en el intestino delgado, *b*) moviliza el calcio óseo hacia el espacio extravascular, *c*) la vitamina D o sus metabolitos podrían estimular la secreción de la hormona paratiroidea.

Otras hormonas: *a*) los estrógenos favorecen la actividad de los osteoblastos y la síntesis de la matriz ósea, *b*) los androcorticoides como la testosterona y la androstenediona ejercen un papel similar a los estrógenos, *c*) la somatotropina estimula la síntesis de la matriz ósea.

Etiología y patogenia de la osteoporosis: después de los 40 años de edad, la masa ósea disminuye 0.5% por año, y es más frecuente en mujeres de raza blanca y, entre ellas, aún más las mujeres nórdicas, lo que implica un factor genético. Cuanto mayor es la masa ósea, mayor es la posibilidad de osteoporosis, la cual se concreta cuando la masa ósea disminuye más de 1% al año. La osteoporosis está dada por diversos factores, como la disminución en la absorción intestinal de calcio; hay una alteración en el balance entre la formación y la resorción, ya sea por disminución de la formación o por aumento de la resorción, o ambas circunstancias de manera simultánea. Esto se traduce en una disminución de la actividad osteocítica y osteoblástica y aumento de la actividad osteoclástica.

Fracturas: las localizaciones más frecuentes e importantes de las fracturas son la cadera, la columna vertebral y la muñeca (Colles). La fractura de cadera se produce principalmente a partir de los 70 años y está asociada a caídas; es discapacitante e incluso incapacitante. Las

fracturas de columna vertebral y de muñeca son más frecuentes después de los 60 años. La de muñeca se asocia a caídas y la de columna vertebral no necesariamente se asocia a traumatismos.

**Densitometría ósea:** se utiliza para la medición de la densidad ósea y preferentemente después de los 65 años. Existen varios métodos, como la absorciometría fotónica simple o dual, que es la absorción de fotones emitidos por yodo 125 o americio 241. También se puede utilizar la tomografía axial computarizada o la ecografía de talón. Debe valorarse la patología producida por la osteoporosis, sobre todo en columna lumbar y en ambas caderas. Actualmente, el mejor método es la absorciometría de rayos x de energía dual (DXA).

**Otros estudios:** existen otros estudios que se practican en sangre, para la determinación de osteocalcina, y en orina, para la determinación de deoxipiridinolina, los cuales se utilizan como marcadores y pueden complementarse con la densitometría ósea.

**Tratamiento:** lo más importante para la osteoporosis es la prevención de dicha entidad. Se debe concientizar a la paciente para cambiar su estilo de vida y hábitos alimenticios; se recomienda el ejercicio de bajo impacto (caminata).

El arsenal médico para la prevención y manejo de la osteoporosis es el siguiente:

- Calcio: existen tabletas masticables, efervescentes, grageas o comprimidos de 500 y 600 mg; su dosis es de 1 al día
- Calcitriol: (1.25-dihidroxicolecalciferol), cápsulas de 0.25 microgramos (Rocaltrol), 2 veces al día. Debe complementarse con calcio de 500 mg o 600 mg
- Colecalciferol (D3) 200 UI + calcio 400 mg, tabletas (Dical), 1 a 2 tabletas al día
- Colecalciferol (D3) 125UI + calcio 600 mg, tabletas (Posture D), 1 tableta al día

Sea cual sea el tratamiento médico para la prevención y el manejo de la osteoporosis, este debe complementarse con la terapia de reemplazo hormonal en toda mujer que se encuentre en el climaterio.

## Terapia de reemplazo hormonal (TRH)

Existen diversos preparados hormonales combinados, de administración secuencial o continua. En general, estos productos son excelentes y se adaptan a las necesidades de hasta 80% de las mujeres posmenopáusicas.

Preparados secuenciales: se administran estrógenos durante 21-31 días de cada mes, y se añade un progestágeno durante 12-14 días. Esta pauta produce generalmente una hemorragia regular por supresión hormonal.

Preparados intermitentes: el estrógeno y el progestágeno se toman juntos durante 21-25 días, con interrupción de 5-7 días. Puede producir una hemorragia ligera cada mes.

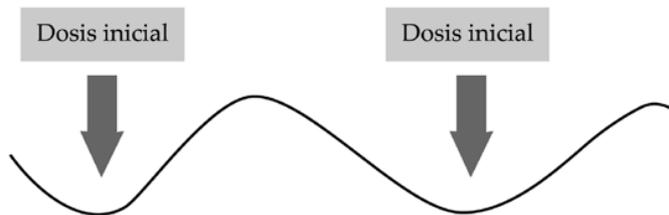
Preparados combinados continuos: el estrógeno y el progestágeno se toman juntos sin interrupción, con el objeto de evitar las hemorragias. Este tipo de tratamiento es el más apropiado para las mujeres que se encuentran en la fase posmenopáusica ya establecida. Sin embargo, se les debe advertir del riesgo de hemorragia por supresión en los primeros tres meses de tratamiento. Los anteriores medicamentos se utilizan en mujeres con útero para evitar una hiperplasia o un cáncer endometrial.

Estrógenos: los estrógenos pueden contener una molécula estabilizadora que evita que se metabolice antes de alcanzar el órgano diana, o bien, pueden ser idénticos al estradiol producido en los ovarios. De los estrógenos sintéticos con molécula estabilizadora, se pueden citar: etinilestradiol, valerianato de estradiol y sulfato de piperazina estrona. Los estrógenos naturales como el 17-beta-estradiol, la estrona y el estriol pueden ser degradados en el intestino y en el hígado, por lo que a veces el tratamiento oral no alcanza las concentraciones hemáticas adecuadas; sin embargo, el empleo de vías de administración alternativas que evitan el paso por el hígado hacen que el 17-beta-estradiol se degrade con menos rapidez.

Preparados comercializados: los estrógenos orales son los siguientes: estrógenos equinos conjugados (0.3 mg, 0.625 mg o 1.25 mg al día), valerianato de estradiol (1 o 2 mg al día), sulfato de piperazina estrona

(0.625 mg, 1.25 mg o 2.5 mg al día) y 17-beta-estradiol (1 o 2 mg al día). Este último también se comercializa en formulaciones de administración transdérmica por medio de parches, cremas o gel, así como implantes subdérmicos de estradiol cristalino puro.

Los estrógenos naturales orales estimulan los receptores de colesterol hepático, produciendo aumento de las lipasas hepáticas, por lo que disminuye el colesterol-LDL circulante. Son fáciles de administrar y tienen una favorable relación costo-beneficio; sin embargo, los estrógenos orales pueden aumentar la síntesis de proteínas hepáticas y causar náuseas. Además, se produce un aumento intermitente de las concentraciones de estrógenos durante 4-6 horas, seguido de una disminución a lo largo de las 12-18 horas siguientes, lo que se conoce como efecto "dientes de sierra", y puede ser la causa de los efectos secundarios como las alteraciones digestivas y la cefalea (véase la figura 2).



**Figura 2.** Efecto en "dientes de sierra"

Estrógenos transdérmicos: evitan el metabolismo de primer paso por el hígado, alcanzan concentraciones hemáticas relativamente constantes y no producen efectos secundarios digestivos; sin embargo, producen menor estimulación de los receptores de colesterol y de las lipasas hepáticas, posibilidad de reacciones cutáneas locales, problemas de adherencia a la piel y el costo es elevado.

Parches: los parches de primera generación contenían 17-beta-estradiol en un reservorio de etanol, el estrógeno atravesaba una membrana semipermeable para llegar a la piel. Los nuevos sistemas transdérmicos

cos utilizan un sistema de matriz con el estrógeno impregnado en el adhesivo. Algunos parches se aplican dos veces por semana, mientras que otros sólo una vez cada semana.

Cremas y gel: contienen 17-beta-estradiol natural. La TRH sistémica puede aplicarse mediante gel por vía percutánea. Este gel de base alcohólica aplicado a la piel proporciona una absorción excelente del estradiol, aportando una alternativa no oral al uso de los parches.

La mucosa vaginal constituye una superficie de absorción eficaz, por lo que es posible administrar un tratamiento sistémico por aplicación tópica de cremas. La dosis administrada determinará si será un tratamiento sistémico o local; por ejemplo, las cremas sintéticas y la crema de estrógenos equino se absorben sistémicamente a las dosis estándar, mientras que la crema de estriol no, ya que se trata de un estrógeno débil. Si las cremas de absorción sistémica se indican diariamente, se debe adicionar al tratamiento un progestágeno sistémico de manera cíclica, para evitar un importante estímulo estrogénico sin oposición, ya que podría inducir una hiperplasia endometrial.

Sin embargo, esto se puede evitar si se administra la crema de manera infrecuente, o bien, con los preparados actuales con dosis bajas, lo que disminuye el efecto sistémico, pero suficientes para aliviar los efectos locales de la atrofia urogenital. De éstos, se incluyen los comprimidos vaginales de estradiol y el anillo vaginal de liberación de estradiol, cuya acción persiste durante tres meses.

Implantes de estradiol: el estradiol natural puro se ha formulado en bolas cristalinas que se insertan subdérmicamente en el abdomen inferior o en el glúteo; se comercializan de 2.5 mg o 20 mg (según el país), 50 mg y 100 mg, y permiten una liberación lenta de estradiol a la circulación.

La liberación de estradiol depende de la irrigación sanguínea que recubre la superficie del implante, por lo que existen diferencias importantes de absorción en determinadas zonas.

Los implantes pueden proporcionar estradiol por un periodo de hasta 5 años después de la inserción. Generalmente se emplean de 50 mg de estradiol cada 6 meses o de 100 mg cada año. Las mujeres a las que se les aplica repetidamente los implantes de estradiol pueden presentar taquifilaxia.

Progestágenos: los progestágenos se añaden a las pautas de tratamiento para proteger al endometrio de proliferaciones anormales. Inicialmente se administró un progestágeno por 7-10 días después del estradiol; sin embargo, esto resultaba insuficiente para prevenir la hiperplasia y la atipia endometrial, por lo que se ha ampliado a 12-14 días, lo que se considera óptimo para inhibir la mitosis, inducir un cambio secretor y producir descamación regular del endometrio. Sin embargo, algunos estudios sugieren que ni siquiera 21 días de tratamiento ofrecen una protección completa del endometrio frente al cáncer, por lo que se emplean tratamientos combinados de estrógenos y progestágeno de manera continua.

Los progestágenos son moléculas de síntesis esteroidea. Existen varios tipos de agentes progestágenos, pero los dos grupos principales son los derivados de la molécula de 19-nortestosterona y de la molécula de 17-alfa-hidroxiprogesterona. Los progestágenos con estructura 19-nortestosterona tienen una actividad más potente, pero inducen efectos secundarios androgénicos, como piel oleosa, acné o efectos adversos cardiovasculares.

Progestágenos sintéticos:

- Acetato de medroxiprogesterona 10 mg
- Noretisterona/noretindrona 1 mg
- Didrogestrona 10 mg
- Levonorgestrel 0.1mg
- Etinil diacetato 2 mg
- Gestodeno 0.1mg
- Desogestrel 0.05mg
- Acetato de ciproterona 2 mg

### **Efectos secundarios y riesgos de la TRH**

Existen diversos efectos secundarios y riesgos que derivan de la TRH, lo cual puede influir en la aceptación por parte de la paciente para un tratamiento determinado.

Distensión abdominal: los progestágenos ejercen efecto inhibitor en la motilidad del músculo liso; es por eso que las mujeres que toman un progestágeno, con frecuencia presentan un peristaltismo lento, retención urinaria y alteraciones en la vesícula biliar. El alimento permanece por más tiempo en el intestino, produciendo meteorismo y flatulencia, dando paso a la distensión abdominal, constipación intestinal y aumento de peso. Los progestágenos también producen una estasis biliar, lo que a menudo conduce a una colecistitis y a la formación de una litiasis vesicular. Estas alteraciones se pueden controlar reduciendo la dosis del progestágeno, con el uso de un progestágeno más potente pero a dosis bajas.

Edema: el edema de las extremidades inferiores asociado a la TRH se debe a una circulación deficiente, debido al establecimiento de cortos circuitos arteriovenosos. Esto se acentúa si, además, la paciente presenta várices, obstrucción venosa, obstrucción linfática, estasis venosa o aumento de la presión hidrostática retrógrada, aumentando la pérdida de suero a través del sistema circular periférico. El edema de las extremidades inferiores que desaparece por las noches no se relaciona con las hormonas. Se debe recomendar ejercicio y elevación de las extremidades inferiores. Es rara la utilización de diuréticos.

Mastalgia: las pacientes posmenopáusicas que llevan una TRH cíclica combinada (secuencial o intermitente) pueden referir mastalgia intensa, con lo que se corre el riesgo de que suspendan el tratamiento, por lo que se puede utilizar un tratamiento combinado y continuo a bajas dosis. Para esto se debe suspender la administración de estrógenos y progestágeno hasta que cese la mastalgia; a continuación se inicia el progestágeno por 1-2 semanas, antes de reiniciar los estrógenos.

Al administrar primero el progestágeno antes de que se produzca una inducción de receptores para estrógenos y progestágenos, puede haber un aumento inicial de la actividad secretora, produciendo mastalgia; pero ello va seguido de una inhibición de la mitosis, y por lo tanto, remisión del dolor. Cuando la mama deja de ser dolorosa con el empleo del progestágeno sin oposición estrogénica, puede reiniciarse la administración de estrógenos para controlar los síntomas posmenopáusicos.

Alteraciones cutáneas: la piel oleosa y el acné se deben a los progestágenos androgénicos como la noretisterona y el levonorgestrel; ambos producen aumento de la respuesta de los receptores androgénicos en los folículos pilosos y en las glándulas sebáceas. Si se presentan estos efectos secundarios, se deben cambiar los progestágenos androgénicos por didrogesterona (dihidrogesterona) o por acetato de ciproterona, el cual, si se emplea en combinación con un estrógeno, produce una remisión completa del acné.

Cefalea: la cefalea es inducida por los progestágenos y es referida por las pacientes como una cefalea sorda e intermitente, cediendo al suspender el progestágeno. Los progestágenos naturales y la didrogesterona producen menos cefalea que los derivados de la 19-nortestosterona.

Hipertensión: los estrógenos producen una vasodilatación en el sistema arterial periférico, disminuyendo la tensión arterial; sin embargo, hay casos de un aumento en la resistencia periférica tras el empleo de la TRH. Se trata de una respuesta hipertensiva, asociada a los progestágenos androgénicos y a su dosis. El empleo de estrógenos naturales y de un progestágeno no androgénico tiene un efecto favorable en la tensión arterial, por lo que el tratamiento hormonal no está contraindicado en mujeres con hipertensión.

Trombosis: las mujeres posmenopáusicas tienen un mayor riesgo de trombosis por disminución de los estrógenos. Anteriormente se pensaba que los estrógenos orales aumentaban los factores de la coagulación, como el fibrinógeno y, por lo tanto, esto elevaba el riesgo de formación de coágulos. Sin embargo, los estrógenos contienen factores anticoagulantes, contrarrestando el riesgo de trombosis. Pero el riesgo de trombosis se eleva con la TRH en los casos de antecedentes de trombosis venosa profunda idiopática o en mujeres con factores de riesgo como obesidad, hipertensión, tabaquismo o factor V Leiden. La trombosis se trata con heparina o warfarina sódica, seguidas de ácido acetil salicílico, por lo que se puede continuar la TRH, sobre todo con estrógenos transdérmicos y un progestágeno no androgénico.

Hemorragias por supresión hormonal: en un inicio de la TRH puede presentarse hemorragia por supresión hormonal; esto en los primeros tres meses de manejo, para después ceder; sin embargo, si persisten las

hemorragias con la TRH después de este periodo, se debe descartar la presencia de patología uterina concomitante.

**Metrorragia:** son hemorragias intensas, irregulares, y se observa en el tratamiento estrogénico sin oposición, favoreciendo la formación de una hiperplasia endometrial o cáncer de endometrio. Pero también puede deberse a otras patologías uterinas, como la miomatosis uterina (submucosas), pólipos endometriales, cáncer o adenomiosis.

### **Riesgo de cáncer de mama**

Existe controversia sobre el uso de estrógenos y el cáncer de la glándula mamaria. Algunos estudios muestran mayor riesgo de esta neoplasia con el uso de estrógenos-progesterona, y hasta ahora no se ha demostrado un incremento de la terapia con estrógenos solos; lo ideal es administrar la terapia de reemplazo hormonal a la edad media de aparición de la menopausia (alrededor de 50 años) y no por más de 5 años. No administrarlos a los 60 años o más en mujeres que presentaron la menopausia en el promedio normal de aparición o que nunca hayan utilizado esta modalidad de tratamiento, sobre todo si tienen riesgo elevado de enfermedad cardiovascular, riesgo elevado de infarto o antecedente de cáncer mamario. La posible asociación de los estrógenos y el cáncer también se sugiere por el hecho de que el riesgo de cáncer de mama aumenta en las mujeres con una edad más temprana a la menarquia y una edad más tardía a la menopausia. Con la edad temprana al embarazo y la interrupción de los cambios hormonales menstruales, se observa una reducción del riesgo.

Es importante mencionar que la densidad mamográfica se incrementa en aproximadamente 25% en mujeres que utilizan terapia hormonal combinada cíclica o continua. Los estrógenos sin oposición no tienen un efecto significativo en la densidad mamaria. Se sugiere la interrupción de la terapia hormonal dos ciclos antes de la realización de la mastografía.

En el estudio Women's Health Initiative en 2002 (WHI), la incidencia del cáncer de mama aumentó con ciclos de estrógenos-progesterona

frente al placebo. Sin embargo, la incidencia de esta neoplasia maligna disminuyó en el brazo de estrógenos solos frente al placebo. Se desconoce por el momento si el uso de otros tipos de estrógenos, de otras vías, de diferentes progestágenos o de la menor dosificación hormonal, puedan modificar el riesgo de cáncer de mama. Lo que sí se sabe es que aumenta significativamente el riesgo después de 5 años de utilizar la terapia hormonal. En 2004, el estudio de WHI estuvo bajo escrutinio, llegando a la conclusión de que el uso combinado de estrógenos y progesterona en mujeres con útero incrementaba el riesgo de cáncer de mama; no así el uso de estrógenos solos.

En conclusión, la creencia generalizada es que cualquier aumento en el riesgo es pequeño cuando cada paciente se evalúa de manera individual, y que la terapia debe ajustarse de acuerdo a cada mujer en especial, siguiendo los lineamientos básicos de uso.

Genes supresores: todas las células poseen genes supresores, como el BRCA 1, BRCA 2, p16, p18, p21, p23, p27 y p53, que se expresan tras una mutación. Un pequeño porcentaje de personas heredan anomalías cromosómicas en determinados genes supresores, como el BRCA 1 y el BRCA 2, que son incapaces de corregir las alteraciones oncogénicas. Normalmente, los estrógenos se encargan de aumentar rápidamente la proliferación mitótica de las células alveolares y ductales, y los progestágenos inducen el desarrollo y la maduración de las células alveolares, además de producir un efecto inhibitor en la mitosis de las células mamarias.

Sin embargo, los estrógenos sin oposición aumentan el riesgo de mutaciones aberrantes, ya que aumentan la frecuencia de las mitosis, mientras que la progesterona produce aumento inicial de las mitosis, seguido de la expresión de los genes supresores al cabo de unos días, lo que desencadena señales celulares internas que inhiben la mitosis de las células alveolares. Pero el riesgo de cáncer mamario aumenta con la TRH cíclica (no se ha demostrado que la continua con estrógenos solos aumente el riesgo, siempre y cuando sea administrada durante menos de 5 años y sin factores de riesgo), aunada a los factores de riesgo para cáncer de mama.

Los factores de riesgo para el cáncer mamario son los siguientes:

- Nuliparidad
- Alcoholismo-obesidad
- Tratamiento estrogénico sin oposición (5-10 años)
- Estrógenos y progestágenos cíclicos
- Uso prolongado de anticonceptivos orales (más de 5 años continuos)
- Menarca temprana
- Menopausia tardía
- Primer embarazo antes de los 25 años
- Antecedentes heredo-familiares de Ca de mama

Alternativas a la TRH: el tratamiento hormonal sustitutivo no se adapta a todas las pacientes por diversas razones, como las hemorragias, la aparición de efectos secundarios (mastalgia, cefalea, aumento de peso) o la preocupación por los riesgos asociados (cáncer de mama, cáncer de endometrio, trombosis). Aunque algunas mujeres suspenden el tratamiento, otras exploran terapias alternativas que brindan los beneficios de la TRH, pero sin los riesgos de ésta. La terapia alterna resulta de gran importancia para aquellas pacientes en las que existe una contraindicación absoluta o relativa a la TRH.

Tibolona: es una hormona esteroidea sintética oral, que se une a los receptores de estrógenos y progesterona, y sus efectos son similares a los de la TRH combinada continua, causando un patrón de hemorragia similar. Es apropiada para pacientes posmenopáusicas y ofrece la posibilidad de obtener una amenorrea tras la fase inicial de hemorragias irregulares. Tiene efectos benéficos sobre los bochornos, atrofia urogenital, en el sistema cardiovascular y en manifestaciones óseas y psicológicas. Además, tiene un cierto efecto sobre los receptores androgénicos, por lo que su perfil de efectos secundarios difiere de la de la TRH combinada continua. Se encuentra en tabletas de 2.5 mg y se administra una tableta al día. También tiene la ventaja de tener menor estímulo en el tejido mamario.

Moduladores selectivos de receptores estrogenicos (SERMS): inicialmente se utilizaron para el tratamiento de cáncer de mama y para la inducción de la ovulación (tamoxifeno), por sus efectos antiestrogénicos. Posteriormente, al estudiarlos más a fondo, se evidenció que también

tienen efectos estrogénicos, como es el caso del raloxifeno. El raloxifeno se une a los receptores de estrógenos e induce la expresión de los genes sensibles a los estrógenos en algunos tejidos; no estimula la mama ni el útero posmenopáusico, por lo que el riesgo de efectos secundarios es menor con el raloxifeno, en comparación con la TRH, pero tiene un riesgo pequeño para la trombosis, similar al de la TRH. El raloxifeno ofrece protección cardiovascular y ósea contra la osteoporosis; sin embargo, no alivia los síntomas vasomotores (bochornos y palpitaciones). Se encuentra en tabletas de 60 mg y se administra una tableta al día.

Últimamente, en las mujeres con útero, se está dando el uso combinado de estrógenos conjugados y un modulador selectivo del receptor de estrógeno como el raloxifeno, ya que se obtiene una protección endometrial y una acción positiva sobre los cambios que produce la menopausia. Una terapia común es la de estrógenos conjugados y raloxifeno o bazedoxifeno con estrógenos conjugados, por lo que puede ser considerado como una opción terapéutica de primera línea.

Fitoestrógenos: pueden tener una acción estrogénica o antiestrogénica, según cuál sea la cantidad disponible de estradiol. Considérese el siguiente cuadro:

**Cuadro 1**

<i>Fitoestrógenos</i>	<i>Agentes principales</i>	<i>Origen</i>
Isoflavonas	Genisteína	Legumbres
	Daidzeína	Soya
	Equol	
Lignanos	Enterodiol	Granos, linaza
	Enterolactona	Cereales

El interés por los fitoestrógenos se despertó al observar que en las poblaciones asiáticas, en especial en la mujer japonesa, hay una baja incidencia de síntomas vasomotores, de Ca de mama y de enfermedades

cardiovasculares, debido a la dieta con fitoestrógenos. Aunque el efecto estrogénico de los fitoestrógenos es débil, en las mujeres asiáticas, por consumo de isoflavonas, sus concentraciones hemáticas son de hasta 1 000 veces más del estradiol. Los fitoestrógenos mejoran los síntomas vasomotores, pero con menor efecto sobre la atrofia urogenital, y tienen cierto efecto protector cardiovascular y óseo.

### **Contraindicaciones de la TRH**

Las contraindicaciones de la terapia de reemplazo hormonal se clasifican en absolutas y relativas.

Absolutas: hemorragia uterina de causa desconocida, endometriosis, hepatopatía aguda, insuficiencia hepática crónica, trombosis vascular, cáncer de endometrio, cáncer de mama.

Relativas: mastopatía fibroquística, miomatosis uterina, hiperlipidemia familiar, diabetes mellitus, migrañas, padecimientos de la vesícula biliar, hipertensión arterial.

Tenemos que individualizar la terapia hormonal de reemplazo, ya que no está exenta de efectos secundarios, los cuales pueden ir de leves a graves, y todavía no se ha demostrado su inocuidad en la presencia del cáncer de la glándula mamaria, además de que sus efectos “protectores” en otros órganos no se ha definido con precisión.

A continuación se dan alternativas de tratamiento según la norma oficial mexicana.

**Cuadro 2.** Esquemas de terapia de reemplazo hormonal

Esquema	Indicaciones	Ventajas	Desventajas	Dosis recomendada
i. Estrógeno continuo sin interrupción (TRE)	Mujer perimenopáusicas o posmenopáusicas sin patología uterina	La administración continua evita la sintomatología vasomotora que se llega a presentar con esquemas discontinuos durante el periodo libre de hormonas	Mayor aumento de triglicéridos con formulaciones de administración oral El succinato de estradiol carece de efectos sistémicos adversos	Vía oral: -Estrógenos conjugados, 0.625-1.25 mg/día -Valerianato de estradiol, 2 mg/día -Succinato de estradiol, 4-12 mg/día Vía transdérmica: -Estradiol, 1-8 mg cada 4 días (2 veces por semana) -Estradiol, 3.55-1.452 mg cada 7 días (1 vez por semana) Vía Percutánea: -Estradiol, 3.0 mg/día (2 aplicaciones cutáneas por día)
ii. Estrógeno continuo sin interrupción más progesterona por 10 a 14 días cada mes (Cíclico) (TRH)	Mujer perimenopáusicas o posmenopáusicas con patología uterina	En perimenopausia control de sangrados irregulares, en posmenopausia posible efecto psicológico positivo al continuar la función menstrual; ausencia de sintomatología vasomotora al no suspender efecto estrogénico	Continuación del sangrado menstrual en postmenopausia	Vía oral: -Estrógenos conjugados, 0.625-1.25 mg/día, asociado con Acetato de medroxiprogesterona, 5 mg del día 15 al día 28, de cada ciclo. Vía transdérmica: -17β Estradiol, 4 mg 2 veces por semana por 2 semanas, seguido de 17β Estradiol, 10 mg asociado con acetato de noretisterona 30 mg, 2 veces por semana las siguientes 2 semanas del ciclo Vía oral: Estrógenos, los mencionados en el esquema i, asociados con algún progestágeno siguiente: Progesterona micronizada, 200 mg/día Acetato de clormadinona, 5 mg/día Acetato de medroxiprogesterona, 5-10 mg/día Vía vaginal: Progesterona micronizada en gel, 45-90 mg/día, en los últimos 12 días del ciclo en días alternos (6 aplicaciones en total)

(Continúa)

Esquema	Indicaciones	Ventajas	Desventajas	Dosis recomendada
iii. Estrógenos por 21 días seguido de progestágeno en los últimos 10 a 14 días de administración estrogénica. Periodo libre de hormonas por 7 días (Secuencial) (TRH)	Mujer peri o posmenopáusicas con útero	Control de sangrados irregulares en perimenopausia	Continuación del sangrado menstrual en posmenopausia. Recurrencia de sintomatología vasomotora en periodo libre de hormonas	Vía oral: -Valeriano de estradiol, 2 mg/día, asociado con Acetato de ciproterona, 1 mg/día -Valeriano de estradiol, 2 mg/día, asociado con acetato de medroxiprogesterona, 10 mg/día
iv. Estrógenos combinados con progestágenos en forma continua (TRH)	Mujer posmenopáusicas con útero	Ausencia de sangrado por privación hormonal	Posible reducción mínima del efecto protector endometrial del progestágeno. Manchado en los primeros ciclos de tratamiento	Vía oral: 17 $\beta$ Estradiol, 2 mg asociado con acetato de noretisterona, 1 mg/día Estrógenos conjugados, 0.625 mg asociado con acetato de medroxiprogesterona, 2.5 mg/día Vía transdérmica Estradiol hemihidratado 3.2 mg asociado con acetato de noretisterona 11.2 mg Si no se cuenta con estas combinaciones se pueden combinar las presentaciones de estrógenos ya descritas con cualquiera de los progestágenos siguientes: Progesterona micronizada, 100 mg/día Medroxiprogesterona, 2.5 mg/día Clormadinona, 2 mg/día

Esquema	Indicaciones	Ventajas	Desventajas	Dosis recomendada
v. Estrógenos con andrógenos combinados	Mujer perimenopáusica con o sin útero con intensa disminución de la libido. Falta de respuesta a dosis habituales de TRH	Aplicación mensual intramuscular, normalización de los ciclos, sensación de bienestar así como aumento de la libido	Administración parental intramuscular: Valerianato de estradiol, efecto negativo sobre el perfil de lípidos, por lo que no se recomienda su uso por más de 6 meses. Desarrollo de tolerancia al compuesto	Vía parenteral (intramuscular): Valerianato de estradiol, 4 mg asociado con Enantato de prasterona 200 mg en solución oleosa, cada 4 semanas Valerianato de estradiol, 4 mg asociado con enantato de testosterona 90.3 mg en solución oleosa, cada 4 semanas
vi. Estrógeno local	Mujer con sintomatología genitorinaria por deficiencia estrogénica y/o atrofia urogenital	Absorción sistémica adecuada por vía vaginal cuando se emplean estrógenos conjugados. Mejoría de sintomatología genitourinaria	La aplicación de estríol carece de efectos extragenitales. Molestia y rechazo al aplicador vaginal	Vía vaginal: Estrógenos conjugados, crema vaginal, 0.625-1.250 mg, dos veces por semana Estríol micronizado, óvulo vaginal 3.5 mg 2 veces por semana durante 3 semanas, posteriormente uno por semana Estríol, crema vaginal 0.5 mg/día por 2 semanas y continuar 0.5 mg/día 2 veces por semana
vii. Progestágeno sólo, de 10 a 14 días a partir del día 15 del ciclo	Mujer perimenopáusica con útero y alteraciones menstruales y/o hiperplasia simple de endometrio	Permite reconocer clínicamente el momento de la menopausia y regulariza el ciclo	La administración cíclica es más difícil y afecta el apego de la paciente a la terapia y no elimina totalmente la sintomatología vasomotora. Es posible un déficit de estrógeno aun con sangrado, lo que retarda una suplementación oportuna	Progestágenos descritos en esquema II.

(Concluye)

<i>Esquema</i>	<i>Indicaciones</i>	<i>Ventajas</i>	<i>Desventajas</i>	<i>Dosis recomendada</i>
viii. Progestágeno sólo sin interrupción	Mujer posmenopáusica con y sin útero	Inactivación endometrial, inducción de amenorrea, sensación de bienestar Efectos benéficos sobre densidad mineral ósea, sólo con tibolona	Disminución transitoria de HDL	Vía oral: Tibolona, 2.5 mg/día Acetato de Medroxiprogesterona, 20 mg/día Vía parenteral (intramuscular): Acetato de Medroxiprogesterona, 150 mg cada 3 meses
ix. Moduladores Seleccionados Receptores de Estrógenos (SERM's)	Mujer posmenopáusica con osteoporosis	No estimula endometrio ni el tejido mamario Disminuye el colesterol y LDL.	Incrementa la incidencia de fenómenos trombóticos similar a los estrógenos. Incrementa la sintomatología vasomotora	Vía oral: Clorhidrato de raloxifeno, 60 mg/día

### Cuadro 3. Medicamentos para la inestabilidad vasomotora

<i>Sustancia activa</i>	<i>Descripción y uso</i>	<i>Dosis recomendada</i>
Clonidina	Es un derivado imidazólico, estimulante alfa adrenérgico tanto a nivel central como periférico, que actúa como agonista/antagonista; sus efectos secundarios son: sequedad de boca, mareo e hipotensión Las pacientes que toleran mejor el tratamiento son las hipertensas, lo que hace que sean las candidatas ideales a esta terapéutica. Su uso o prescripción debe ser valorado en un segundo nivel	Vía oral: Clorhidrato de clonidina, 0.1-0.2 mg/día
Veralipride	Es un fármaco antidopaminérgico. Dosis de 100-200 mg/día, se asocian con una reducción de bochornos entre 64% y 91%. Puede producir ocasionalmente galactorrea, mastodinia, trastornos del sueño, trastornos digestivos y vértigo. Sin embargo, se ha observado un efecto benéfico sobre los síntomas psíquicos del síndrome climatérico. Se prescribe durante 20 días por 10 de descanso, o 5 días (de lunes a viernes) con 2 días de descanso (sábado y domingo). Puede administrarse con TRH o TRE para un mejor control de la sintomatología	Vía oral: Veralipride, 100 mg/

## Bibliografía

- AYALA, R. A. *Medicina de la reproducción humana*. 2a ed., Editores de Textos Mexicanos, México, DF, 2006.
- BRAVO-MARÍN, L.M.F., G. R. Domínguez, L. C González-Jara, J. A. Hernández-Bueno, J. D. Maldonado-Alvarado, J. R. Montalvo-Sánchez Mejorada, J. J. Montoya Romero y C. B. Salinas Dorantes. *PAC. Ginecoobstetricia 4. Libro 8*. 1a ed., Intersistemas, México, DF, 2014, pp. 441-449.
- CABRERO-ROURA, L. *Tratado de ginecología y obstetricia, ginecología y medicina de la reproducción*. 2a ed., Editorial Médica Panamericana, Madrid, 2013.
- COCHRAN, J. C., L. Gallicchio, S. Miller *et al.* "Cigarrete Smoking, Androgen Levels, and Hot Flushes in Midlife Women", *Obstetrics Gynecol.* 2008, pp. 1037-1143.
- GOPAL, G. M., D. M. Sammuel *et al.* "Association of Change in Estradiol to Lower Urinary Tract Symptoms. During the Menopausal Transition", *Obstetrics Gynecol.* 2008, pp. 1045-1051.
- NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-035-SSA2-2002,. *Prevención y control de enfermedades en la perimenopausia y postmenopausia de la mujer. Criterios para brindar la atención médica*.
- SEPTIÉN GONZÁLEZ, J. M., M., J. H. Morfin, J. M. Septián Guevara *et al.* *Programa de actualización continua en ginecología y obstetricia*. PAC GO-3. 1a ed., México, 2014.
- SPEROFF, Leon y A. M. Fritz. *Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad*. 7a ed., Lippincot Williams and Wilkins, Barcelona, 2007.
- THE AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. *Guidelines for Women's Health Care*. 3a ed., The American College of Obstetricians and Gynecologists, Estados Unidos, 2008.
- STEINER, Z. A., M. Xiang, W. J. Mack *et al.* "Unopposed Estradiol Therapy in Postmenopausal Womwen", *Obstetrics Gynecol.* 2007, pp. 581-587.
- ZÁRATE, A., L. Basurto y M. Hernandez. *Endocrinología de la mujer*. 1a ed., Prado, México, DF, 2002.
- ZÁRATE, A. M. Hernández-Valencia, R. Saucedo y cols. "Posición actual sobre el uso de estrógenos en la mujer durante el climaterio", *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 52, 2014, pp. 66-69.



## 14. ESTUDIO DE LA PAREJA ESTÉRIL

Para ingresar en el tema del estudio de la pareja estéril, presentemos los siguientes conceptos:

- Esterilidad: es la incapacidad de concebir, es decir: la imposibilidad del embarazo.
- Se considera estéril a una pareja después de un año de mantener relaciones sexuales normales sin concepción.
- Infertilidad: es la incapacidad para tener hijos, pero con posibilidad de embarazo, el cual no llega a término (por ejemplo: aborto habitual).
- Con frecuencia esterilidad e infertilidad se emplean como sinónimos.

Se considera que la esterilidad es *primaria* cuando la pareja no ha obtenido ningún embarazo; y es *secundaria* si ya han tenido algún logro reproductivo antes de presentar la dificultad actual (aunque no tengan ningún hijo vivo).

Al respecto, se presenta la siguiente frecuencia:

- 15% de parejas o matrimonios no tienen hijos
- 10% de matrimonios o parejas que están en edad y desean tener hijos son incapaces
- Índice de embarazos en parejas que inician relaciones sexuales: primer mes, 25%; 6 meses, 63%; primer año, 80%; 18 meses, 90%
- Tasa global de esterilidad en Estados Unidos, 14 por ciento.

Hay quienes diferencian los términos “esterilidad” e “infertilidad”, y usan este último término para referirse a los casos en que se logra la concepción pero no hay logro obstétrico (por ejemplo, abortos a repetición). En la literatura extranjera puede verse el uso indistinto de ambos términos refiriéndose a la situación definida por nosotros como esterilidad.

### Aspectos psicológicos de la consulta de esterilidad

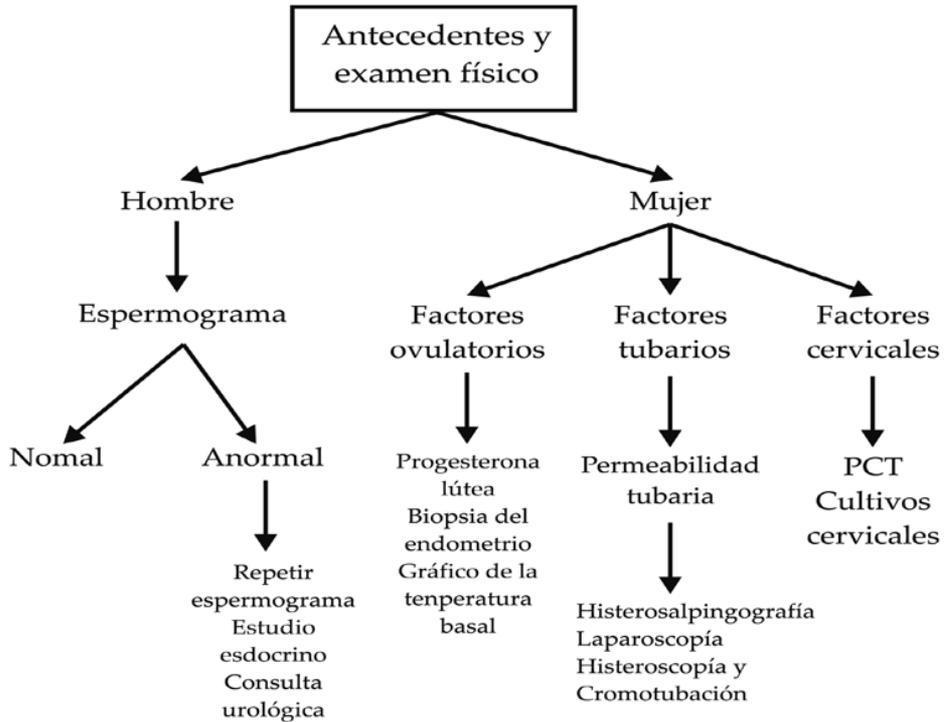
Las parejas con dificultades para concebir atraviesan algunas etapas fácilmente reconocibles de adaptación a esta situación: Negación, Depresión, Optimismo, Frustración y Aceptación.

Generalmente las parejas consultan al ginecólogo durante la tercera etapa, la del *optimismo*. En este momento han admitido que el retraso en lograr el embarazo es real, y sienten optimismo pensando que el tratamiento correcto les permitirá lograr su objetivo. Sin embargo, las etapas de *negación* de que el problema existe o de *depresión* pueden persistir (expresan en la consulta que el destino de la pareja es no tener hijos o que la esterilidad puede ser un “castigo” por haber interrumpido embarazos anteriores).

Las parejas que ya realizaron tratamientos sin éxito o a las que se les efectuó un diagnóstico de esterilidad sin causa aparente suelen experimentar *frustración*. Este sentimiento puede traducirse en hostilidad hacia los profesionales hasta que la pareja logre la *aceptación* de su situación y encuentre la manera adecuada de manejarla.

¿Cómo manejar estos aspectos emocionales en la consulta ginecológica?

Ante todo, el especialista debe ser consciente del estrés que la esterilidad genera en una pareja. Es preferible entrevistar a ambos cónyuges juntos, especialmente en la primera consulta, para reforzar la idea de que la problemática es de la pareja y no de uno solo de sus integrantes. Resulta positivo explicar que las causas de la esterilidad son habitualmente múltiples e involucran a ambos cónyuges. Una ventaja adicional que ofrece la entrevista conjunta es la detección precoz de problemas o discordancias en la pareja.



**Esquema 1.** Algoritmo diagnóstico de esterilidad

Las parejas estériles generalmente manejan abundante información médica al momento de la consulta, proveniente de libros o revistas, de charlas con otras parejas o de consultas previas a otros profesionales. Esta información los puede haber llevado a sacar sus propias conclusiones –razonables o no– sobre la causa de su trastorno reproductivo. Dentro de lo posible estas causas deberían ser exploradas precozmente en el plan de estudio de esa pareja, o, en el caso de ser irracionales, detenerse en explicar de manera convincente por qué no se evaluarán.

Se debe conceder el tiempo necesario en estas entrevistas, que en general es superior al de otras consultas ginecológicas, y estar siempre atento a las necesidades emocionales de la pareja. Algunas parejas se dan fuerza mutuamente para sobrellevar su infertilidad; otras, en cam-

bio, se benefician con grupos de apoyo a parejas con trastornos en la reproducción o con asistencia psicológica profesional. La investigación debe ser llevada a cabo de la manera más rápida, exacta, económica y menos invasiva posible.

Por último, en el caso de ser necesarias cirugías o técnicas de fertilización asistida, es obligación del especialista explicar claramente al matrimonio en qué consiste la técnica, si es invasiva, si requiere anestesia general, su costo y sus posibilidades de éxito con total honestidad, a fin de que la pareja esté en condiciones de decidir libremente (véase el esquema 1).

### **Requerimientos para la concepción**

Para que un embarazo pueda ocurrir, deben estar presentes las condiciones que a continuación se exponen:

1. Adecuada concentración y movilidad del semen en el eyaculado
2. Llegada del semen a la vecindad del cérvix en la etapa ovulatoria o inmediatamente antes de la ovulación
3. Moco cervical favorable
4. Por lo menos una trompa permeable
5. Ovulación (liberación de un óvulo por el o los folículo/s dominante/s)
6. Entrada del óvulo por las fimbrias tubáricas
7. Transporte del óvulo fertilizado hacia la cavidad endometrial
8. Implantación del óvulo fertilizado en el endometrio

Una alteración de cualquiera de estos factores puede causar esterilidad. Sin embargo, las anomalías más frecuentes ocurren en las áreas de producción espermática (factor masculino), permeabilidad tubaria (factor tuboperitoneal) y ovulación (factor ovárico endocrino).

En síntesis, el estudio básico de la pareja estéril comprende la evaluación de las siguientes áreas:

- a) Factor ovárico endocrino
- b) Factor masculino
- c) Migración espermática
- d) Factor tuboperitoneal

## Metodología de estudio

### *Anamnesis*

La *edad* condiciona de forma fundamental la capacidad reproductiva de la mujer, disminuyéndola progresivamente a partir de los 35 años, hecho que se acentúa más a partir de los 40. Este declive reproductivo se debe principalmente a la afectación de la calidad ovocitaria. Asimismo, la tasa de anomalías cromosómicas aumenta de forma significativa con la edad, y también la tasa de abortos, lo que probablemente sea la consecuencia de una peor vascularización uterina en estas mujeres.

El interrogatorio de la mujer se completa con los siguientes aspectos:

- Antecedentes personales: Enfermedades trascendentes, otras cirugías abdominales y/o pelvianas y sus eventuales complicaciones, adicciones (tabaco, drogas, etcétera).
- Antecedentes tocoginecológicos: Ritmo menstrual, dismenorrea y/o dispareunia, frecuencia de relaciones sexuales, métodos anticonceptivos empleados, infecciones genitales, enfermedad pelviana inflamatoria, antecedentes de raspados y/o intervenciones ginecológicas.
- Cronología y forma de terminación de embarazos anteriores si los hubo (esterilidad secundaria).
- Tiempo que lleva de convivencia sin anticoncepción.

En el hombre, la anamnesis también reviste gran importancia y se detalla en el apartado de Factor Masculino.

## **Examen genito-mamario**

En toda consulta ginecológica –incluidas las de fertilidad– resulta oportuno efectuar una evaluación genitomamaria completa, y registrar la fecha del último examen citocolposcópico y mamario.

## **Evaluación de los factores involucrados en la reproducción**

Luego de obtener la mayor cantidad de información posible de la anamnesis y del examen ginecológico, se puede iniciar la evaluación específica por fertilidad.

En la primera consulta habitualmente se propone a la pareja estudiar la migración espermática o el factor masculino y el factor ovárico, de acuerdo a la fecha del ciclo en que se encuentre la mujer, y el nivel de aceptación por parte de la pareja de los exámenes propuestos. En líneas generales, se aconseja posponer para ulteriores consultas los estudios más invasivos, como la histerosalpingografía, la histeroscopia, etc.; o aquellos que generen mayor resistencia por parte de los pacientes.

Si la paciente ya ha sido evaluada en otro centro, el criterio de selección de los estudios se fundamenta en completar la evaluación si está incompleta; o en profundizar la investigación de aquellos factores que se muestren afectados.

## **Factor ovárico endocrino**

Ciertos datos de la historia clínica pueden ser significativos en el enfoque de este factor: menarca (precoz, tardía, amenorrea primaria), ritmo menstrual (oligomenorrea leve, moderada, amenorrea), anticonceptivos usados con anterioridad que pueden causar trastornos posteriores (amenorrea pospíldora, amenorrea posanticonceptivos inyectables).

Clásicamente la evaluación básica del ovario se basa en una tríada diagnóstica consistente en:

1. Gráfico de temperatura basal: Es un método retrospectivo de diagnóstico de ovulación, sencillo y fácil de implementar, pero de baja sensibilidad y especificidad ya que un porcentaje de pacientes, a pesar de tener temperaturas bifásicas, no habrá ovulado y viceversa.
2. Determinación de progesterona plasmática: días 22 a 24 del ciclo o + 8 a partir del ascenso térmico de la curva de temperatura basal. Una progesterona mayor a 10 ng/ml en un día 22 del ciclo identifica la normalidad.
3. Biopsia lineal de endometrio en días 24 a 26 del ciclo para efectuar el fechado endometrial. Para este estudio actualmente se dispone de curetas de plástico modernas que actúan por aspiración, disminuyendo las molestias de la paciente (catéter de Cornier o similares).
4. Otras prácticas complementarias son: el monitoreo ecográfico del ciclo, la citología cervical seriada, la medición de LH urinaria y plasmática en fecha preovulatoria.

Estos estudios se destinan a inferir si existe ovulación. Este diagnóstico es ambiguo ya que todos ellos son métodos indirectos de diagnóstico.

Por otra parte, toda mujer que tiene menstruaciones regulares cada 25 a 35 días es, en principio, ovuladora. Partiendo de esta premisa, se puede cuestionar la necesidad de confirmar esta situación, ya que basta con que una mujer menstrúe todos los meses para poder asegurar que ovula con similar certeza diagnóstica que las pruebas señaladas. Por tanto, si la paciente es normorreglada, el enfoque del factor ovárico se puede dirigir directamente a la detección de las disfunciones ovulatorias. En cambio, si la paciente presenta alteraciones del ciclo menstrual (oligomenorrea, amenorrea, etc.), seguramente es anovuladora y el protocolo se orientará a investigar la etiología de la anovulación.

### **Diagnóstico de disfunciones ovulatorias**

En presencia de ciclos menstruales regulares, tres son las entidades que deben preocuparnos: el fallo ovárico oculto, el síndrome del folículo luteinizado y no roto (LUF) y la fase lútea inadecuada.

a) Falla ovárica oculta: Este cuadro fue descrito en 1986 por Cameron, quien identificó un grupo de pacientes con insuficiente dotación folicular ovárica en presencia de ciclos menstruales. Esta situación se caracteriza por la presencia de niveles séricos de FSH anormalmente elevados en condiciones basales (día 3 del ciclo) y, en general, es más frecuente cuanto mayor es la edad de la paciente. Se acepta que valores de FSH basal mayor a 20 mUI/ml indican mal pronóstico.

Sin embargo, hay un grupo de pacientes que si bien pueden presentar FSH ligeramente elevada, o incluso normal, tienen un mal pronóstico reproductivo. Para poner en evidencia estas situaciones se idearon algunas pruebas diagnósticas:

El test de clomifeno, por ejemplo, consiste en estimular a la paciente con 100 mg/día de citrato de clomifeno, durante los días 5 al 9 del ciclo, y evaluar la respuesta hipofisaria, cuantificando el día 3 y 10 FSH y estradiol. Es un evaluador sencillo y más completo que la FSH basal aislada. Las pacientes que mantienen la FSH elevada en el día 10 son de peor pronóstico que las que sólo presentan el valor elevado el día tres.

Otra determinación muy útil es el estradiol basal (día 3 del ciclo). Las mujeres con falla ovárica oculta se caracterizan por presentar folículo-logénesis más precoces, que pueden hacer que en un día 3 del ciclo los niveles plasmáticos de estradiol sean superiores a los esperados. Esto puede actuar inhibiendo la secreción de FSH y así enmascarar el cuadro bioquímico. Un estradiol basal mayor a 80 pg/ml se asocia a un mal pronóstico de embarazo.

Se propuso otro test predictor de reserva folicular ovárica: el test EFORT, que consiste en la medición de FSH y estradiol basales el día 3 del ciclo, seguidos de la administración de 300 UI intramusculares de FSH pura, cuantificando el día 4 nuevamente FSH y estradiol. El test normal muestra el día 4 un incremento del estradiol mayor a 30 pg/ml con respecto al día anterior y un descenso de la FSH.

b) Folículo luteinizado y no roto (LUF): Es un síndrome que se ha asociado con mayor frecuencia a la endometriosis y a la esterilidad sin causa aparente (E.S.C.A.). Es poco frecuente y difícil de diagnosticar. Se ha establecido que el LUF se puede presentar en 5% de los ciclos espontáneos; y que solamente en 9% de esas pacientes se va a repetir en un

segundo ciclo. Es decir, difícilmente podremos encontrar una paciente que presente un LUF que pueda justificar su esterilidad.

El monitoreo ecográfico del ciclo ha sido el método propuesto para diagnosticar la presencia o ausencia de ruptura folicular, pero es muy discutida la postura de someter a todas las pacientes a un seguimiento ecográfico para descartar la posibilidad de que tengan un LUF.

c) Fase lútea inadecuada (FLI): Esta situación se debe a una producción inadecuada de progesterona, posible consecuencia de una foliculogénesis anormal. Un nivel adecuado de progesterona es fundamental para transformar el endometrio en secretor y posibilitar la implantación. En líneas generales se acepta que valores de progesterona plasmática superiores a 10-15 ng/ml un día 22 a 24 del ciclo son indicativos de una fase lútea adecuada. Valores menores a 10 sugieren una fase lútea inadecuada; y si son inferiores a 3 pg/ml se trata de un ciclo anovulatorio.

El valor de la biopsia de endometrio es motivo de polémica. Si bien tradicionalmente se ha utilizado el fechado endometrial para determinar la insuficiencia del cuerpo lúteo, se ha demostrado que pacientes con dos y aun 3 biopsias patológicas pueden presentar una historia reproductiva completamente normal.

En síntesis, la evaluación de una paciente normorreglada puede incluir:

- FSH, LH y estradiol en fase folicular temprana (día 3 a 5 del ciclo)
- Progesterona, día 22-24 del ciclo
- Biopsia de endometrio, test de clomifeno, prolactina, etc.; de acuerdo a orientación diagnóstica

### **Diagnóstico etiológico de anovulación**

Si la paciente presenta oligomenorrea o amenorrea, los estudios se orientarán según la sospecha clínica (por ejemplo, signos de androgenismo, hipotiroidismo, etc.) y contemplan:

- FSH, LH y estradiol basales (día 3 del ciclo)
- Prolactina día 3 del ciclo
- Andrógenos ováricos (testosterona, androstenediona)
- Andrógenos suprarrenales (S-DHEA, DHEA, 17 alfa OH progesterona)
- Eje tiroideo (T3, T4, TSH, TSH ultrasensible, test de TRH midiendo TSH a los 0 y 20', anticuerpos anti-fracción microsomal y anti-tiroglobulina)

Otros: TAC de silla turca, ecografía ginecológica, etc. Cariotipo en caso de amenorrea primaria.

### **Factor masculino**

Aproximadamente 50% de las parejas estériles presenta un factor masculino, aislado o asociado a algún factor femenino. Por lo tanto, la evaluación del factor masculino es una etapa fundamental en la evaluación de la pareja estéril. Asimismo es prudente recordar que la esterilidad puede ser la forma de presentación de patologías limitantes para la vida (por ejemplo, tumores testiculares).

¿Cuándo es necesaria la interconsulta con el andrólogo? La evaluación básica –que desarrollaremos a continuación– es atributo del ginecólogo, y si esta es normal, no es necesario que el paciente tenga una consulta andrológica especializada. Por el contrario, si se detecta alguna patología en el examen físico del paciente, o si el espermograma está alterado, es preferible que sea el andrólogo quien lleve a cabo la evaluación más fina del paciente.

La evaluación básica del factor masculino comprende 3 elementos: anamnesis, examen físico y espermograma. Si esta evaluación básica no revela datos patológicos, es suficiente como estudio del factor masculino.

#### *Anamnesis*

El interrogatorio debe contemplar las siguientes cuestiones:

**Ocupación:** Ciertas actividades pueden ocasionar una disfunción testicular al exponer las gónadas a elevadas temperaturas o a tóxicos, por ejemplo, los casos de panaderos, trabajadores en contacto directo con contaminantes industriales o ambientales, choferes, etc. El uso de suspensores, baños de inmersión con agua caliente o saunas también exponen al testículo a temperaturas aumentadas.

**Criptorquidia:** Interrogar si fue unilateral o bilateral (peor pronóstico en la criptorquidia bilateral), a qué edad fue tratado y qué tipo de tratamiento recibió (peor pronóstico si requirió tratamiento quirúrgico por fracaso del tratamiento médico).

**Parotiditis:** Interrogar sobre la edad (pre o pospuberal) y si tuvo o no orquitis.

**Enfermedades venéreas:** Pueden dejar secuelas en el tracto seminal o en el plasma seminal si fueron recurrentes o recibieron tratamiento inadecuado.

### *Traumatismos escrotales*

**Antecedentes quirúrgicos:** Se han publicado casos de ligadura iatrogénica de los conductos deferentes durante una herniorrafia.

### *Varicocele*

**Adicciones y/o consumo actual de medicamentos:** El uso de nicotina y marihuana se asocian a menor cantidad y movilidad de espermatozoides: disfunción testicular. La cimetidina y otros antiulcerosos pueden afectar la función sexual y testicular. Otros agentes nocivos para la espermatogénesis son: el alcohol, los citotóxicos, la colchicina, la espironolactona, los opiáceos, la nitrofurantoína, la sulfasalazina. El uso de esteroides androgénicos por parte de atletas también reduce la espermatogénesis.

**Hábitos sexuales y urinarios:** Descartar disfunciones sexuales y alteraciones prostáticas que pueden alterar el plasma seminal; conocer la frecuencia de relaciones sexuales y su relación con el ciclo menstrual.

### *Examen físico*

En el examen general se buscarán estigmas físicos de síndromes cromosómicos (por ejemplo, síndrome de Klinefelter), distribución del vello, ginecomastia. En el examen genital, el tamaño y la consistencia de los testículos son el dato más importante. Los testículos atróficos expresan la disminución de túbulos seminíferos con las células de la espermatogénesis. La palpación de los testículos puede evidenciar la presencia de un tumor (por ejemplo, seminoma). Para evaluar las venas espermáticas es necesario examinar al paciente primero acostado y luego parado, realizando la maniobra de Valsalva. Esta maniobra pone en evidencia el varicocele.

Si el examen no revela un varicocele evidente, el Doppler es el método más útil para complementar el examen clínico.

### *Espermograma*

En el caso del espermograma basal, la muestra puede ser obtenida mediante masturbación o por medio de un recolector seminal especial usado durante una relación sexual. La abstinencia sexual previa debe ser de 3 a 4 días. La muestra se debe entregar en el laboratorio dentro de la hora de su obtención, y mantenerla a la temperatura corporal (37 °C) durante su transporte.

Nunca se debe hacer diagnóstico con un único espermograma; deben evaluarse por lo menos 2 o 3 muestras separadas entre sí por intervalos de 6 a 8 semanas. Asimismo, los resultados pueden presentar una curva oscilante influida por distintos factores (estrés, tabaquismo) y, por ende, nunca se le debe informar a un hombre, con un espermograma alterado, que no puede tener hijos, salvo en el caso de la azoospermia.

Si el primer espermograma es normal, y se desea una evaluación más completa (por ejemplo, en el caso de esterilidad sin causa aparente), se puede planificar un segundo estudio sin abstinencia sexual previa, sino con la frecuencia de relaciones sexuales habitual para la pareja. Los valores de referencia para el espermograma se sintetizan en la siguiente tabla:

---

<i>Volumen</i>	2-6 ml
<i>ph</i>	7, 2- 8
<i>Concentración por ml</i>	Mayor a 20 x 10 <sup>6</sup>
<i>Concentración en total eyaculado</i>	Mayor a 60 x 10 <sup>6</sup>
<i>Movilidad global</i>	Mayor a 50%
<i>Movilidad discriminada</i>	Móviles grado a + grado b: >= 50%
<i>Morfología normal</i>	>= 50%
<i>Morfología estricta de Kruger</i>	>= 15 %
<i>Células redondas</i>	Menor de 1 x 10 <sup>6</sup> /ml
<i>mar-test</i>	Menor de 10%
<i>Fructosa</i>	150-450 mg%
<i>Acido cítrico</i>	350- 670 mg%
<i>Glicerilfosforilcolina</i>	40-90 mg%

---

En cuanto al volumen, sus alteraciones comprenden:

- Aspermia: ausencia de semen
- Hipospermia: menos de 2 ml de eyaculado
- Hiperespermia: más de 6 ml de eyaculado

Respecto a la concentración, sus alteraciones comprenden:

- Azoospermia: ausencia de espermatozoides en el eyaculado
- Oligozoospermia: menos de 20 x 10<sup>6</sup>/ml
- Polizoospermia: más de 250 x 10<sup>6</sup>/ml

En cuanto a la movilidad, en el espermograma convencional se evalúa mediante el porcentaje de espermatozoides que presentan movilidad en las distintas categorías:

Grado (a) o (3): espermatozoides traslativos rápidos

Grado (b) o (2): espermatozoides traslativos lentos

Grado (c) o (1): espermatozoides móviles *in situ*, movimiento oscilante

Grado (d) o (0): espermatozoides inmóviles

El análisis computarizado del semen provee otros parámetros para la evaluación de la motilidad:

- Velocidad: valores normales: 30-50 mic/seg
- Linearidad: valores normales: 5-8

La alteración de la movilidad se denomina astenozoospermia y se define como la presencia de menos de 50% de espermatozoides traslativos, o la alteración de la velocidad y la linearidad por debajo de los valores establecidos.

En cuanto a la morfología, distintas patologías (por ejemplo, el varicocele) pueden alterar la morfología de los espermatozoides, circunstancia conocida como teratozoospermia. Es importante, al leer un espermograma, saber con qué criterio se analizó este parámetro.

La evaluación convencional (OMS) consideraba normal la presencia de más de 50% de formas normales. Kruger presentó un criterio estricto para evaluar la morfología y demostró que la población normal presenta más de 20% de espermatozoides normales, analizando las muestras con este criterio. Cuando dicha morfología "estricta" normal desciende por debajo de 14%, se deteriora claramente la capacidad fecundante del semen.

En cuanto a la vitalidad, se estudia mediante el test de la eosina, que tiñe de una coloración rojiza a los espermatozoides muertos. Se define como necrozoospermia la presencia de todos los espermatozoides muertos.

Las células redondas corresponden a neutrófilos (las peroxidasa positivas), linfocitos o células de la progenie espermática. Si están aumentados los neutrófilos, corresponde investigar infecciones genitales y/o urinarias mediante la solicitud de un espermocultivo y un urocultivo.

En cuanto a la medición de anticuerpos antiespermatozoides unidos a la superficie de las gametas en semen fresco, es positivo (para alteración inmunológica) con valores mayores a 40 por ciento.

### *Bioquímica seminal*

Las alteraciones de la bioquímica seminal frecuentemente se deben a secuelas infecciosas. La fructosa es el indicador de la función de las vesículas seminales. También sirve como indicador de la permeabilidad de la vía seminal. Disminuye en las vesiculitis, en la obstrucción parcial de los conductos eyaculadores. Si la disminución es muy marcada y se asocia a azoospermia, indica la obstrucción completa de los conductos eyaculadores o la agenesia de los deferentes. El ácido cítrico es el indicador de la función de la próstata. Aumenta en la prostatitis aguda por *Mycoplasma* o gérmenes comunes. Disminuye en las prostatitis crónicas.

La glicerilfosforilcolina es el indicador de la función del epidídimo, y también es útil en el diagnóstico de la permeabilidad de la vía seminal. Está aumentada en la epididimitis aguda. Desciende en la epididimitis crónica o en la obstrucción parcial de los conductos eyaculadores. Si la disminución es muy marcada y se asocia a azoospermia y disminución marcada de fructosa, indica la obstrucción completa de los conductos eyaculadores o la agenesia de los deferentes.

### **Etiología de la esterilidad masculina**

La división clásica de la etiología de la esterilidad masculina se desarrolla, como exponemos a continuación, en 4 grandes grupos:

- a) Factores pre-testiculares: Asientan en la región hipotálamo-hipofisaria. Pueden ser de instalación pre o pospuberal y siempre cursan con cuantificación baja de gonadotrofinas (LH, FSH) y testosterona.
- b) Factores testiculares: Alteraciones cromosómicas (Klinefelter), castración quirúrgica o radiante, criptorquidia, orquitis, varicocele, toxicidad por drogas, traumatismos, aplasia germinativa, idiopático. Si el daño testicular es severo, la FSH y la LH se encuentran muy elevadas. Es el grupo de pacientes de peor pronóstico.

- c) Factores postesticulares: Representan un obstáculo en la vía seminal: agenesia de deferentes y vesículas seminales; obstrucciones de la vía espermática, alteraciones inflamatorias de glándulas anexas y alteraciones inmunológicas.
- d) Factores espermáticos: Alteraciones a nivel del espermatozoide, ya sea a nivel metabólico, morfológico y/o de su capacidad fecundante.

Lamentablemente, sólo en 10% a 20% de los hombres estériles se identifica una causa pasible de un tratamiento etiológico. Aun así, en algunas patologías existe controversia sobre si el tratamiento es eficaz para los fines reproductivos. Por ejemplo, la tasa de embarazo luego del tratamiento quirúrgico del varicocele oscila en la literatura mundial entre 0 y 55 por ciento.

Hasta hace pocos años atrás, la mayor parte de los casos de esterilidad masculina se manejaba con tratamientos empíricos –gonadotrofinas, clomifeno, testolactona, vitaminas, etcétera– basados en distintas hipótesis fisiopatológicas. Se indicaba una técnica de fertilización asistida cuando no se lograba un mejoramiento de la calidad del semen; pero la baja calidad espermática es a su vez determinante de peores resultados con estas técnicas.

### **Factor de migración espermática**

La migración de los espermatozoides a través del cérvix comprende 3 fases:

- a) Fase de transporte rápido: Se han detectado espermatozoides en trompa 5 minutos después de la inseminación. El transporte rápido de espermatozoides es pasivo, iniciado por algunos componentes del plasma seminal e impulsado por las contracciones de la musculatura lisa del tracto genital. Está asociado con gran mortalidad de espermatozoides, por lo que se cree que estos no participarían en la fecundación.

- b) Colonización de reservorios cervicales: Los espermatozoides que ingresan en las criptas cervicales encuentran un hábitat ideal, donde se capacitan y pueden mantenerse vivos hasta un máximo de siete días después de una relación sexual.
- c) Liberación de espermatozoides desde los reservorios: Al salir de las criptas se reactivan recuperando la motilidad para ascender en forma activa hasta el oviducto.

La evaluación clínica de este proceso es sencilla y puede realizarla el ginecólogo en su consultorio si dispone de un microscopio óptico. Comprende:

1. Evaluación del moco
2. Evaluación del semen (ver factor masculino)
3. Evaluación de la compatibilidad moco-semen

Evaluación del moco cervical: La evaluación del moco cervical es útil tanto en la etapa diagnóstica como en el monitoreo de los tratamientos de inducción de la ovulación. Las características del moco se examinan en etapa pre-ovulatoria (días 12 a 14 del ciclo). Luego de limpiar las secreciones del exocérnix, se extrae con jeringa de tuberculina el moco del tercio medio del canal. Se toman en cuenta los siguientes parámetros de la muestra:

- a) Cantidad: Se mide en la jeringa. Debe superar 0.15 ml.
- b) Aspecto: En condiciones normales el moco estrogénico es transparente. Esta característica puede alterarse en las endocervicitis.
- c) Filancia: La longitud del filamento continuo que se forma (entre las 2 ramas de una pinza, o entre la jeringa y un portaobjetos, etcétera) debe ser igual o mayor a 7 cm.
- d) Cristalización: Es la propiedad del moco de formar microcristales similares a las hojas de helecho al desecarse. Se extiende el moco entre el portaobjetos y el cubreobjetos y, tras calentar la muestra, se observa la presencia de "hojas de helecho" y su grado de ramificación en el microscopio.

- e) Índice cariopícnótico: Se evalúa en una muestra citológica en fresco obtenida del tercio superior de la vagina. En etapa preovulatoria ronda el 80% (debe superar el 50%).
- f) Celularidad: La celularidad del moco cervical en etapa periovulatoria es nula. La presencia de leucocitos puede indicar procesos inflamatorios del endocérvix.
- g) Orificio cervical externo (OCE): Al tomar la muestra de moco se observan las características del OCE. En etapa periovulatoria está entreabierto y presenta su mucosa hiperémica.

Evaluación de la compatibilidad moco-semen: La principal prueba clínica para valorar la migración espermática a través del cérvix es la prueba de inseminación (PI), también conocida como prueba de Sims Huhner.

Prueba de inseminación: Para realizarla se cita a la paciente en fecha preovulatoria (día 12 a 13 del ciclo). Se indica a la pareja mantener una relación sexual de 5 a 12 hrs antes del estudio con una abstinencia sexual previa de 3 días. Luego de la relación la paciente debe mantenerse en reposo al menos 30 minutos y no realizar lavados ni duchas vaginales hasta el estudio.

Se toma una muestra de moco con jeringa de tuberculina y una muestra de cúpula vaginal. Se realiza la evaluación completa de las características del moco tal como se explicó. Con objetivo de alto poder (400 x) se examina la muestra entre porta y cubreobjetos, recorriendo un mínimo de 10 campos, y se realiza el recuento total de espermatozoides; el recuento parcial de traslativos, móviles *in situ*, móviles "shaking" (presencia de movimientos bruscos en la cabeza del espermatozoide sin lograr trasladarse) e inmóviles. La prueba se considera normal cuando se observan por lo menos 5 espermatozoides móviles traslativos por campo de alto poder (HPF), y óptima si esta cifra supera los 10 E/HPF. Los espermatozoides inmóviles o móviles *in situ* no deben superar 50% del recuento total. Los espermatozoides "shaking" no deben superar 25% del recuento total; por encima de este valor se sugiere la presencia de anticuerpos anti-espermatozoide y se debe solicitar la evaluación inmunológica.

Cuando en una PI no se ven espermatozoides en la muestra de moco, y el espermograma del esposo es normal, debe sospecharse el factor coital. Éste consiste en la falta de contacto entre el semen y el moco cervical por causas anatómicas o disfunciones sexuales. Su tratamiento es muy sencillo y consiste en la inseminación artificial homóloga con capuchón.

Si la evaluación clínica del moco y la PI son normales, se las considera una valoración satisfactoria de la migración espermática. Si se desea una exploración más exhaustiva, puede completarse con la repetición de la prueba a los 3 días del coito, siempre que la paciente se mantenga periovulatoria (prueba de espermomigración alejada). Se considera satisfactoria con el hallazgo de un espermatozoide traslativo en el moco cervical.

Si la evaluación es anormal, se debe prestar atención a la calidad del moco:

a) Si el moco es insatisfactorio, se debe revisar el *timing* del estudio (si fue realmente preovulatorio) y repetirlo en otro ciclo. Si la prueba ha sido bien planificada, un resultado negativo nos sugiere: 1. Infección en uno o ambos cónyuges. En caso de observar más de 10 leucocitos por campo conviene solicitar cultivo de endocérnix para gérmenes comunes y para *Chlamydia* y *Mycoplasmas*; 2. una deficiente secreción de moco cervical, debida a antecedentes traumáticos o quirúrgicos sobre el cuello, o a defectos de la función ovárica, ya evaluados. Si no se encuentra la causa de la insuficiente producción de moco, una tentativa terapéutica adecuada es la inducción de ovulación con gonadotrofinas.

b) Si el moco es satisfactorio, pensaremos en la presencia de anticuerpos antiespermatozoide en uno o ambos cónyuges y/o la alteración del semen (ya valorado por el espermograma).

La prueba del tubo capilar directa y cruzada, también conocida como test de Kremer, es útil en estas parejas. Dichas pruebas evalúan paralelamente la migración del semen en el moco en las muestras del matrimonio y en testigos normales de moco y semen. Si el Kremer está alterado se debe solicitar evaluación inmunológica en suero sanguíneo, plasma seminal y moco cervical. Si el Kremer realizado con las muestras del matrimonio es normal y la PI es reiteradamente anormal se establece el diagnóstico de factor coital.

Respecto a la etiología de las alteraciones de la migración espermática, presentamos tres casos:

1) Trastornos en la producción del moco cervical: Pueden deberse a causas hormonales –falta de adecuada estimulación hormonal, inhibición por antiestrógenos, etcétera– o a patologías que dañan el epitelio endocervical: infecciones, tratamientos destructivos locales, conización, desgarros extensos.

2) Trastornos fisicoquímicos del moco cervical: en su PH, temperatura o composición bioquímica ocasionados principalmente por infecciones.

3) Alteraciones inmunológicas: locales o sistémicas.

## **Factor útero-tubo peritoneal**

### *Etiología del factor tuboperitoneal en esterilidad*

Los oviductos (trompas de Falopio) son fundamentales en el aparato reproductivo, ya que son los que transportan el óvulo, y es ahí en donde se lleva a cabo la fecundación, transportando al embrión a la cavidad uterina; su integridad será de vital importancia para lograr el éxito del embarazo. Más de una cuarta parte de la esterilidad en la mujer se debe a este factor, y tiene como principal etiología la enfermedad inflamatoria pélvica (que tiene como agentes infecciosos la *Chlamydia*, gonococo y otros agentes). Esta enfermedad pélvica inflamatoria causa daños celulares que generan adherencias entre los pliegues de la mucosa y obstrucción parcial o total de su luz. La endometriosis y secuelas quirúrgicas son también causas de disfunción u oclusión tubaria. El estudio de la histerosalpingografía es indispensable para corroborar impermeabilidad tubaria y anormalidades de la cavidad endometrial. La laparoscopia está indicada cuando los estudios imagenológicos no demuestran alteración. De igual forma, histeroscopia es un recurso invaluable para detectar patología de la cavidad endometrial y toma de biopsia dirigida. En el libro del doctor Larry J. Copeland se describen algunas formas de tratamiento según sea el grupo a que corresponde.

Grupo 1: Espermatograma y ciclos ovulatorios normales, y USG pélvica anormal:

- Indicar a la mujer laparoscopia con histerosalpingografía e histeroscopia. (Dirigida a descartar anomalías, adherencias, oclusión tubaria bilateral.) Tratamiento: corrección quirúrgica.

Grupo 2: Espermatograma anormal del semen, ciclos ovulatorios y USG normales:

- Derivarlo al andrólogo o urólogo
- Solicitar perfil de FSH, LH, PRL, testosterona
- Si no hay una explicación contundente la biopsia testicular es la conducta

Grupo 3: Espermatograma normal con anovulación:

- Se debe saber la etiología de la anovulación
- Efectuar perfil ginecológico, biopsia de endometrio
- Verificar ecosonografía normal
- Inducir la ovulación con citrato de clomifeno o gonadotropina menopáusica humana
- Si después de 3 ciclos de inducción no hay embarazo, solicitar histerosalpingografía y, de persistir por 6 meses con ecosonografía normal, se indica laparoscopia

Grupo 4: Esterilidad inexplicable:

- Es el caso de parejas en las cuales las investigaciones habituales no demuestran anomalías
- Espermatograma normal
- Ovulación confirmada por laboratorio o biopsia
- Histerosalpingografía normal
- Ecosonografía normal, laparoscopia sin evidencia anatómica de anormalidad

El tratamiento es como sigue: Factor inmunológico (anticuerpos anti-tiesperma), clomifeno por 6 meses o enviar a clínica de reproducción asistida.

### *Reproducción asistida*

Se engloba en este concepto a una serie de métodos que sustituyen o complementan el contacto sexual de la pareja con la finalidad de facilitar la reproducción. Lo anterior representa problemas bioéticos, religiosos, económicos y legales.

**Inseminación artificial:** Consiste en la introducción del semen, previamente preparado y sin contacto sexual en el útero. La principal indicación es la existencia de factor masculino anormal irreversible o factor cervical.

**Fecundación *in vitro*:** Es la fecundación de ovocitos en el laboratorio y la posterior transferencia de los embriones al útero materno. Es la principal indicación de la patología tubaria no susceptible de ser reparada. También se emplea en mujeres estériles sin útero, en donde, captado el ovocito, es transferido al útero de otra mujer.

**Técnica de FIV-TE:** Es la fecundación *in vitro* y transferencia embrionaria. Consta de:

1. Hiperestimulación ovárica
2. Aspiración de los ovocitos
3. Identificación y clasificación (ovocitos maduros)
4. Inseminación
5. Control de la fecundación y crecimiento
6. Transferencia embrionaria

Tiene una eficacia aproximada de 40 por ciento.

**Técnica de transferencia intratubárica de gametos (GIFT):** El ovocito y los espermatozoides son introducidos artificialmente al pabellón tubárico. Sus indicaciones son similares a la fecundación *in vitro*, excepto en los casos de patología tubaria. Se realiza por vía laparoscópica o minilaparotomía.

**Transferencia intratubárica de embriones (ZIFT):** A diferencia de la técnica anterior, se depositan en la trompa varios huevos fecundados en lugar de gametos. La principal indicación es el factor masculino.

Otras técnicas: Donación de ovocitos y de embriones.

Para extender el conocimiento en estas técnicas de reproducción, remítase a tratados de la especialidad de medicina de la reproducción.

## **Bibliografía**

- AYALA, R. A. *Medicina de la reproducción humana*. 2a ed., Editores de Textos Mexicanos, México, DF, 2006.
- BECKMANN, R. C. *et al. Obstetricia y ginecología*. 7a ed., The American College of Obstetricians and Gynecologist, Washington, 2015.
- KEKLIKIAN, Graciela y Héctor Ricardo Foderé. Disponible en: <http://www.vaf.com.ar/gincoimagen/Cursos/pareja%20esteril/Esterilidad.htm>
- PROVENZANO, S., D. Lange y S. Tatti. *Manual de ginecología*. 1a ed., Editorial Hábeas, Rosario, 2006.
- SPEROFF, L. O. Y A. M. Fritz. *Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad*. 7a ed., Lippincott Williams and Wilkins, Barcelona, 2006.
- ZÁRATE, A., L. Basurto y M. Hernandez. *Endocrinología de la mujer*. 1a ed., Prado, México, DF, 2002.



## 15. INDUCCIÓN DE LA OVULACIÓN

Ante la falta de ovulación, es necesario que esta sea inducida mediante la administración de hormonas que hacen posible reestablecer una ovulación normal, es decir, que el ovario produzca y elimine un solo óvulo. Pero en ocasiones la ovulación ocurre normalmente, a pesar de lo cual es conveniente estimularla con el objeto de aumentar la cantidad de óvulos y, con ello, incrementar las posibilidades de embarazo, tal como ocurre con las técnicas de reproducción asistida. La inducción de la ovulación consiste en la administración de hormonas para lograr que el ovario produzca y elimine un óvulo, porque la ovulación no ocurre o es de mala calidad; en cambio, la estimulación de la ovulación consiste en la administración de hormonas a una mujer que ovula normalmente con el objeto de aumentar la cantidad de óvulos que produce el ovario, y con esto incrementar las posibilidades de embarazo.

A continuación presentamos inductores de la ovulación:

- Citrato de clomifeno
- Gonadotrofinas
  - a) HMG (gonadotropinas menopáusicas humanas)
  - b) FSH
- GNRH

Cuando se va a realizar un tratamiento de inducción de la ovulación –cualquiera sea el esquema elegido– siempre es importante:

- Clasificar el tipo de anovulación según la clasificación de la OMS:
  - Grupo I. Fallo hipotálamo-hipofisiario
  - Grupo II. Disfunción hipotálamo-hipofisiaria
  - Grupo III. Insuficiencia ovárica
  - Grupo IV. Alteraciones congénitas o adquiridas del tracto genital
  - Grupo V. Hiperprolactinemia tumoral
  - Grupo VI. Hiperprolactinemia no tumoral
  - Grupo VII. Tumor hipotálamo-hipofisiario

Tener siempre en cuenta:

- Usar las dosis adecuadas del inductor
- Evitar la hiperestimulación
- Evitar los embarazos múltiples
- Realizar un correcto monitoreo ovulatorio a fin de poder administrar adecuadamente la HCG
- Evaluar la respuesta del inductor

### **Citrato de clomifeno**

El citrato de clomifeno es un estrógeno sintético débil que actúa estimulando la liberación de gonadotrofinas por inhibición competitiva de los receptores estrogénicos en el hipotálamo e hipófisis. Puede bloquear también los receptores estrogénicos presentes en las glándulas cervicales y endometriales. Aumenta la amplitud y la frecuencia de los pulsos de LH. El clomifeno estaría indicado en los cuadros de anovulación con estradiol normal (tipos I y II de la OMS). Se comienza administrando 25mg a 50 mg de CC desde el día 3 o 5 del ciclo, durante 5 días. En más de 80% de las respuestas ovulatorias, éstas se producen entre el día 5 y 10 después de la última tableta.

Se debe siempre monitorizar mediante ecografía y estradiol en el periodo preovulatorio y con temperatura basal. Puede medirse el pico de LH para planear un mejor *timing* de las relaciones sexuales. En la

fase secretora, la medición de progesterona plasmática nos informa sobre la calidad ovulatoria.

La dosis será calculada inicialmente con base en el peso de la paciente:

Menos de 50 kg:	25 mg/día
50 a 70 kg:	50 mg/día
Más de 70 kg:	100 mg/día

El tratamiento puede repetirse aumentando la dosis de citrato de clomifeno hasta una dosis máxima de 200 mg durante 7 días. No se han obtenido buenos resultados con dosis mayores.

Debe repetirse el tratamiento de 3 a 6 ciclos; a mayores dosis aumenta la probabilidad de ocurrencia de efectos adversos por su acción competitiva con los estrógenos (alteración del moco cervical y, por lo tanto, de la pruebas de espermomigración y alteración del crecimiento endometrial). Las fallas en la inducción de la ovulación con clomifeno pueden ser totales o parciales: son totales cuando no se constata crecimiento folicular. Son parciales cuando se produce crecimiento folicular pero no ovulación.

Se puede producir ovulación pero no embarazo; esto puede corresponder a 3 causas:

1. Fase lútea inadecuada
2. Mala migración espermática
3. Asociación de otras causas de esterilidad

Las fallas ovulatorias totales pueden deberse a:

- a) Hiperandrogenismo suprarrenal: agregar al esquema de inducción de la ovulación con clomifeno dexametasona a razón de 5 mg/día durante 2 a 3 meses.
- b) Hipoestrogenismo: mala indicación de citrato de clomifeno; pasar a terapéutica con gonadotrofinas.

Las fallas ovulatorias parciales pueden deberse a insuficiente pico de LH: agregar al clomifeno HCG (5000 a 10000 u) cuando sea adecuado

de acuerdo a la monitorización ecográfica. Si se produce ovulación pero no embarazo luego de 6 ciclos, se debe pasar a una terapéutica con gonadotrofinas.

## Gonadotrofinas

Son glucoproteínas de origen hipofisario (FSH, LH) que actúan sobre el ovario induciendo la foliculogénesis en el ciclo ovulatorio normal. Se extraen a partir de la orina de mujeres menopáusicas mediante la purificación de ésta, y se usan como inductores de la ovulación. Recientemente a partir del conocimiento de la estructura molecular de las mismas se ha sintetizado mediante ingeniería genética la FSH pura.

Los preparados comerciales presentan fórmulas con 75 u de FSH + 75 u de LH (HMG) o fórmulas con 75 y 150 u de FSH pura.

Indicaciones del caso son:

1. Fallas del citrato de clomifeno
2. Anovulación hipotálamo-hipofisaria

La administración de gonadotrofinas debe ser monitorizada en forma más estricta que el citrato de clomifeno, a fin de evitar la hiperestimulación ovárica y los embarazos múltiples. La terapéutica puede iniciarse en el día 3 o 5 del ciclo, dependiendo del grado de reclutamiento folicular que se desee lograr (el inicio de la medicación el día 3 implica la posibilidad de obtener mayor número de folículos preovulatorios). En pacientes con relación FSH/LH igual a 1 se debe iniciar la inducción con HMG. En pacientes con relación FSH/LH menor a 1 se debe iniciar la inducción con FSH pura para contrarrestar el efecto de atresia sobre el crecimiento folicular que tienen los niveles altos de LH al inicio de la fase folicular.

La asociación de citrato de clomifeno con gonadotrofinas (esquema de FRYDMAN) tiene múltiples ventajas: *a)* Disminuye la cantidad de gonadotrofinas a administrar; *b)* es de fácil monitorización; *c)* la hiperestimulación ovárica es infrecuente.

Si la FSH está elevada con respecto a la LH, la reserva folicular estará disminuida; en este caso deberá usarse FSH pura a altas dosis y desde la fase folicular temprana, a fin de aumentar el reclutamiento folicular.

### Monitorización del ciclo inducido

Se realizará siempre control ecográfico para seguir el crecimiento folicular, preferentemente por vía transvaginal; se deberá medir el número de folículos y el tamaño de los mismos, el grosor endometrial y sus características.

El estradiol plasmático se utiliza para la monitorización de ciclos inducidos y se puede medir mediante RIA (radio inmuno análisis), ELISA, etc. Clínicamente se monitoriza el ciclo mediante el índice cariopictórico y las características del moco cervical.

Las características preovulatorias de las variables enunciadas son:

- Folículos: > de 18 mm
- Endometrio: 1a fase > de 8 mm
- Estradiol: 150 a 300 pg/ml por folículo mayor de 18 mm
- Moco: cantidad: >0,5 ml filancia : > 5 cm cristalización: > 75% celularidad: escasa a nula
- Índice cariopictórico: > 30%

Una vez alcanzados los parámetros de madurez folicular se debe administrar HCG (5000 a 10000 u/ml), que por su estructura molecular similar a la LH imita al pico endógeno de LH y produce la ruptura folicular en un lapso de 36 a 42 h aproximadamente.

Los efectos adversos de las gonadotrofinas son: *a)* inherentes a la forma de administración; *b)* inherentes a la respuesta folicular: síndrome de hiperestimulación ovárico (SHEO): se define como el conjunto de signos y síntomas compatibles con abdomen agudo, caracterizado por aumento patológico de los ovarios, que se asocia al síndrome ascítico edematoso.

El síndrome de hiperestimulación ovárico puede ser prevenido identificando a las pacientes de riesgo, por ejemplo, a pacientes con po-

liquistosis ovárica (PCO); no administrar la HCG a pacientes con múltiple desarrollo folicular (ovarios de más de 8 cm). En casos de hiperestimulación ovárica deben evitarse las relaciones sexuales hasta la menstruación, ya que el embarazo agrava y prolonga este síndrome.

### *Hormona liberadora de gonadotropina (GNRH)*

Esta hormona es un decapeptido hipotalámico segregado en forma pulsátil, que actúa sobre la hipófisis produciendo una secreción también pulsátil de gonadotropinas LH y FSH.

*Indicaciones.* Amenorrea hipogonadotrófica de origen hipotalámico; síndrome de Kallmann; alteraciones de la pulsatilidad de la LH (PCO).

*Dosis y vías de administración.* Se administra en forma subcutánea o intravenosa, mediante bomba de infusión, a razón de bolos de 5 a 40 microgramos cada 60 a 120 minutos durante 10 a 15 días.

### *Sensibilizantes de la acción de la insulina*

La insulina, en algunos casos de la inducción de la ovulación, se está utilizando sola o en combinación con los sensibilizantes de la acción de la insulina. El más utilizado es la metformina, que es una biguanida de administración oral, que inhibe la función hepática de la glucosa sin provocar hipoglucemia en pacientes no diabéticos, ya que no aumenta la insulina circulante. Por lo tanto su acción principal en estos casos es detener la producción de andrógenos en pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) no obesas y restaurar el funcionamiento normal del ovario. Se espera que los ciclos ovulatorios aparezcan en más de la mitad de los pacientes tratados y con un porcentaje de embarazos de más de 55% aproximadamente. Esta biguanida es anorexígena, lo que puede provocar descenso del peso. Los efectos secundarios se presentan principalmente a nivel gastrointestinal, de leves a moderados.

Antes de iniciar el tratamiento, se recomienda efectuar pruebas de la función hepática y determinaciones de urea y creatinina para tener la

seguridad de que no hay daño renal ni de hígado. La dosis que se recomienda es entre 1 500 mg al día y 2 000 mg al día, que es un buen tratamiento para las enfermas de SOP asociado a la insulinoresistencia y, sobre todo, asociado a trastornos metabólicos y dislipidemia. También mejora los resultados de la inducción de la ovulación en combinación con citrato de clomifeno o con FSH.

### Esquemas de inducción de la ovulación

Este tratamiento debe ser realizado por personal altamente especializado para evitar la hiperestimulación ovárica, para tener éxito en la terapia y para realizar un seguimiento hormonal y ecográfico transvaginal adecuado, que además nos proporciona información en el manejo de la paciente estéril, y que incluye: *a)* el diagnóstico de incompetencia ístmico-cervical; *b)* la punción y aspiración de folículos para las técnicas de fertilización asistida; *c)* la cateterización tubaria y *d)* la actual sonosalpingografía para la valoración de la cavidad endometrial.

### Bibliografía

- AYALA, R. A. *Medicina de la reproducción humana*. 2a ed., Editores de Textos Mexicanos, México, DF, 2006.
- BECKMANN, R. B. C. *Obstetricia y ginecología*. 7a ed., The American College of Obstetricians and Gynecologists, Estados Unidos, 2015.
- BEREK, S. J. *Ginecología de Novak*. 15a ed., Lippincott Williams and Wilkins, Washington, 2013.
- KEKLIKIAN, Graciela y Héctor Ricardo Foderé: <http://www.vaf.com.ar/ginecoimagen/Cursos/pareja%20esteril/Esterilidad.htm>.
- SPEROFF, L. O. Y A. M. Fritz. *Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad*. 7a ed., Lippincott Williams and Wilkins, Washington, 2006.



## 16. SÍNDROME DE POLIQUISTOSIS OVÁRICA

Este síndrome está caracterizado por una historia de sangrado por anovulación crónica en combinación con una evidencia de exceso de andrógenos: acné, elevada concentración de andrógenos en suero o una combinación de éstos. El criterio para la definición del ovario poliquístico incluye la disfunción menstrual o el exceso de andrógenos, incluyendo la hiperplasia suprarrenal congénita y otras causas. Fue un síndrome descrito inicialmente por Stein y Leventhal (presentaron sus hallazgos en noviembre de 1934 en el encuentro de la Central Association of Obstetricians and Gynecologists. Este trabajo fue publicado en 1935 en el *American Journal of Obstetrics & Gynecology*) como una entidad compuesta por amenorrea, hirsutismo, obesidad y aumento del volumen ovárico, con quistes en la superficie de esta glándula. Su etiología sigue siendo desconocida.

Se considera un trastorno endocrino caracterizado por: producción excesiva de andrógenos ováricos, secreción atípica de gonadotropinas, anovulación crónica y cambios morfológicos en el ovario consistentes en múltiples folículos subcapsulares, aumento en el estroma y agrandamiento ovárico. Estas alteraciones de la gónada se han encontrado también en el síndrome de Cushing, en la hiperplasia adrenal congénita y en tumores adrenales.

Una elevada incidencia de mujeres que presentan poliquistosis ovárica tiene hiperinsulinemia y trastornos en el metabolismo de la glucosa. En una quinta parte de estas pacientes se encuentra una ligera elevación de prolactina. En cuanto a la prevalencia alrededor del mun-

do, al menos 20% de las mujeres en edad reproductiva tiene el síndrome de ovarios poliquísticos (SOP), una condición en la cual los ovarios se agrandan y desarrollan múltiples y pequeños quistes. Cerca de las tres cuartas partes de estas mujeres tienen SOP, que se caracteriza por uno o más síntomas que incluyen anomalías menstruales, hirsutismo, obesidad e infertilidad. El síndrome clínico de hiperandrogenismo con oligomenorrea o amenorrea se halla en 1% a 4% de estas mujeres. Además, corresponde aproximadamente a 75% de los casos de infertilidad anovulatoria.

### **Fisiopatología**

La fisiopatología de este padecimiento es desconocida, aunque existe una opinión en cuanto a que la clave de estas alteraciones reside en la resistencia a la insulina, en el exceso de andrógenos y en la acción anormal de las gonadotropinas. Casi dos terceras partes de las mujeres con poliquistosis ovárica son obesas, y es bien conocida la asociación entre la obesidad y la resistencia a la insulina. En las pruebas de tolerancia a la glucosa se encuentran cifras más elevadas en pacientes con SOP. Hay una correlación entre el nivel de andrógenos séricos y las medidas de hiperinsulinemia. Se considera que el factor que motiva estas alteraciones es el efecto de la insulina sobre los andrógenos y no al contrario. Cuando los andrógenos son suprimidos con un liberador análogo de las gonadotropinas en pacientes con SOP, la resistencia a la insulina no desciende; pero cuando la hiperinsulinemia es reducida con un diazóxido, el nivel de andrógenos desciende. El mecanismo por el cual la insulina aumenta la secreción de andrógenos por el ovario no está claramente definido.

Otra teoría indica que la poliquistosis ovárica muestra un aumento en la formación de la 17beta hidroxiprogesterona y androstenediona, como respuesta a la LH debido a una regulación anormal de la esteroidogénesis. En cuanto a las gonadotropinas, el nivel de LH tiende a ser mayor en el SOP, lo que potencia la acción estimulante de la LH sobre la secreción de la testosterona y androstenediona por el ovario, en tanto

que la FSH tiende a ser más baja que lo normal. Los pulsos de la LH se han encontrado repetidas veces aumentados en comparación con la mujer normal. No hay acuerdo sobre si estos cambios representan un defecto primario o secundario.

Acerca de las alteraciones del metabolismo de la glucosa, el receptor de insulina en la célula inicia, cuando es activado, una serie de acciones, incluyendo la autofosforilación de la tirosina por intermedio de proteínas que activan, entre otras cosas, la transportación y toma de glucosa de las células. En mujeres en este caso se considera que existe un defecto en el receptor de insulina que hace disminuir la autofosforilación.

En la mujer los andrógenos provienen de los ovarios, que producen la testosterona (0.1 mg diarios) procedente de la teca y el estroma, además de la androstenediona (1 mg a 2 mg al día) y las cápsulas suprarrenales que elaboran el sulfato de dehidroepiandrosterona, amén de la dehidroepiandrosteona (DEA). Estas últimas hormonas no son activas, pero en los tejidos periféricos una mínima parte de éstas también se transforman en testosterona, por la conversión realizada en los tejidos periféricos de la mujer obesa con poliquistosis. Toda esta serie de acciones trae como resultado el androgenismo.

## Sintomatología

El padecimiento se inicia al comienzo de la menarquia con hirsutismo, irregularidad menstrual del tipo de la oligomenorrea o amenorrea y obesidad; un estudio ecosonográfico muestra folículos ováricos pequeños en la periferia y agrandamiento de la gónada por la elevación sostenida de los andrógenos. En la clínica tenemos que la mujer con este síndrome consulta por: infertilidad (74%), irregularidad menstrual representada por sangrado disfuncional (29%), amenorrea (51%), exceso de andrógenos que se traduce en hirsutismo (69%) y virilización (21%). El hirsutismo, el acné y las alteraciones menstruales son las primeras manifestaciones del síndrome, en especial en mujeres jóvenes.

El síndrome típico se caracteriza preferentemente por escasos ciclos ovulatorios, por lo que la mujer con poliquistosis ovárica puede concebir

sin inductores de la ovulación. Una hipótesis señala que 40% de mujeres con SOP pueden ser tratadas de su infertilidad con éxito si la ovulación inducida es exitosa, y 80% resulta embarazada después de nueve ciclos ovulatorios. La irregularidad de los ciclos menstruales en la poliquistosis es crónica, principia en la menarca y, aunque puede existir amenorrea, lo típico es el sangrado irregular característico de la anovulación.

La progesterona es producida por el ovario sólo después de la ovulación, por lo que la mujer con el SOP repetidas veces está expuesta a los estrógenos sin oposición de la progesterona. La mujer que tiene un largo estadio de anovulación crónica, sin un periodo prostestacional, puede desarrollar una hiperplasia o cáncer endometrial. Tales mujeres deben ser valoradas por muestras endometriales, ecosonografía o ambos procedimientos.

El exceso de andrógenos en este síndrome manifiesta varios grados de hirsutismo y las pacientes pueden manifestar acné. La sintomatología está asociada generalmente con una concentración sérica total de mayor de 60 ng/dL de testosterona y más de 200 ng/dL de androstenediona. Mayores síntomas de exceso de andrógenos tales como una clitoromegalia y pérdida del aspecto femenino corporal pueden asociarse con la hipertecosis.

El rápido desarrollo del virilismo como la voz ronca, aumento de la masa muscular y pérdida de cabello nos debe hacer pensar en un tumor más que en un síndrome de ovarios poliquísticos, por lo que el diagnóstico debe efectuarse lo más temprano posible.

Como consecuencia de la hiperinsulinemia en las pacientes con SOP, se presenta resistencia a la insulina, obesidad anormal, mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, hipertensión e hiperlipidemia con elevación del colesterol total y disminución de proteínas de alta densidad. Puede encontrarse *Acantosis nigricans*, signo de resistencia a la insulina en el cuello, las axilas y las ingles. No obstante la resistencia a la insulina, este síndrome no parece ser un riesgo adicional en el caso de hipertensión. Sin embargo, en la mujer posmenopáusica con antecedente de SOP, se observa una mayor incidencia de hipertensión en relación con el sujeto control, lo que hace pensar que el impacto en la elevación de la tensión arterial no aparece en la mujer joven.

En resumen, la sintomatología está determinada principalmente por alteraciones menstruales, infertilidad e hiperandrogenismo. La obesidad exacerba estas alteraciones.

Otra de las razones, desde el punto de vista ginecológico, para prestar especial atención a este síndrome es su relación como factor que predispone a la Hiperplasia Endometrial y al cáncer de endometrio, ya que estas patologías se asocian a un estímulo estrogénico mantenido sin oposición de progesterona. Dentro de la epidemiología del cáncer de endometrio, aunque la edad promedio en que este se detecta es de 61 años, las pacientes presentan obesidad, nuliparidad y menopausia tardía, todas ellas relacionadas con una anovulación mantenida.

## Diagnóstico

Para un diagnóstico del síndrome de poliquistosis ovárica debe confirmarse la presencia de hiperandrogenismo y excluir otras causas de anovulación. Una buena historia clínica es el inicio para un buen diagnóstico. El examen físico se abocará a la distribución del cabello. El oscurecimiento en el cuello, la axila y la ingle deben ser inspeccionados buscando la *Acantosis nigricans*, signo de resistencia a la insulina. Es importante considerar otras causas de hiperandrogenismo tales como tumores ováricos o de las suprarrenales, hiperplasias y síndrome de Cushing. Deben ser excluidas una hiperprolactinemia, hipertiroidismo e hipotiroidismo. Ocasionalmente la acromegalia mostrará cuadros semejantes al de la poliquistosis ovárica. La ecosonografía nos proporciona el diagnóstico cuando el ovario tiene de 12 o más folículos de 2mm a 9 mm de diámetro.

Una vez que se tiene el diagnóstico se procederá al estudio de las lipoproteínas, la resistencia a la insulina o la hiperglicemia. Obviamente los inductores de la ovulación están contraindicados en la hiperglicemia, hasta que la glucosa esté controlada. Un estudio reciente reporta que el riesgo de hiperestimulación ovárica está aumentado en la hiperinsulinemia. En mujeres que no contemplan la concepción inmediata es igualmente importante determinar factores de riesgo cardiovascular

y tolerancia a la glucosa. De no realizarse el diagnóstico con oportunidad, con otros factores añadidos, puede darse lugar a un riesgo cardiovascular.

Existen criterios diagnósticos que a continuación se anotan:

Criterios del National Institutes of Health (NIH) 1990:

- Irregularidades menstruales debido a oligo o anovulación
- Hiperandrogenismo (clínico o bioquímico)
- Exclusión de otras causas de hiperandrogenismo (tumor en la cápsula renal)
- Irregularidades menstruales

Criterios de Rotterdam. Deben estar presentes dos de los tres siguientes:

- Oligo y/o anovulación
- Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico
- Ovario poliquístico por ultrasonido: se define como la presencia de 12 folículos o más, que midan de 2 mm a 9 mm y/o aumento del volumen ovárico igual o mayor a 10 mililitros

Criterios de AES (Androgen Excess Society):

- Exceso clínico y/o bioquímico de andrógenos
- Disfunción ovárica: oligo/anovulación y/o ovario poliquístico
- Exclusión de otra causa de hiperandrogenismo o alteraciones ovulatorias

Laboratorio: confirmación del hiperandrogenismo solicitando testosterona libre. Exclusión de otras enfermedades solicitando, para descartarlas, fracción Beta de la HGC (embarazo), TSH, T4 libre (función tiroidea), prolactina sérica y FSH (patología hipofisiaria). Perfil de lípidos y curva de tolerancia a la glucosa.

Estudios de imagen: por ultrasonido vaginal observar SOP con los criterios de Rotterdam: presencia de 12 o más folículos, que midan de 2 mm a 9 mm de diámetro y/o aumento de volumen ovárico igual o mayor de 10 mililitros.

## Tratamiento

Las pacientes con SOP buscan tratamiento por tres razones principales: hiperandrogenismo, infertilidad e irregularidades menstruales. Las recomendaciones en estos casos son las siguientes:

**Bajar de peso y ejercicios:** Si se reconoce tempranamente el SOP, debe indicarse una dieta y un plan de ejercicio físico para prevenir desordenes metabólicos; debe procurarse la pérdida peso o la estabilidad de éste. Debe hacerse énfasis en que el control de peso y el ejercicio disminuyen el hiperinsulinismo y el androgenismo. La calidad de vida de la paciente dependerá de las medidas implementadas y del seguimiento de éstas.

**Educación en salud:** Deben tomarse medidas preventivas en función de patologías futuras como riesgos de las enfermedades cardiovasculares y dislipidemias, poniendo especial cuidado en los hábitos de alimentación. Aquellas pacientes que tienen familiares diabéticos toman conciencia muy rápidamente y son más proclives a seguir las indicaciones.

**Pesquisar patologías asociadas:** es indispensable que el equipo de salud detecte las patologías asociadas a este síndrome y eduque sobre ellas.

**Medicamentos:** Insulinosensibilizadores: la metformina es una biguanidina, droga antihiper glucémica que mejora la sensibilidad tisular a la insulina, al mismo tiempo que disminuye los niveles de insulina e inhibe la producción hepática de glucosa que, al combinarse con glibenclamida de 2.5 mg a 5 mg, antes del alimento principal, da resultados satisfactorios. Cuando se usa en pacientes con SOP, la metformina reduce la LH, la sex hormone-binding globulin (SHBG) y los andrógenos de origen ovárico, además de corregir la hiperinsulinemia. La metformina también induce la reaparición de menstruaciones regulares y la ovulación. La hiperinsulinemia parece impedir la ovulación en el síndrome de ovarios poliquísticos y la reducción de la liberación de insulina con drogas insulinosensibilizadoras; aumenta la frecuencia de ovulaciones espontáneas, mejora el resultado de la inducción de ovulación con clomifeno y permite un mejor control de la inducción de ovulación con gonadotropinas. Pueden utilizarse fármacos de segunda línea

como los hipoglucemiantes del grupo de las tiazolidinodionas, como la rosiglitazona o pioglitazona.

Para regularizar ciclos puede usarse progestinas en forma cíclica. Debe evitarse las progestinas que tienen actividad androgénica como el norgestrel o la noretindrona. Si la paciente necesita usar anticonceptivos hormonales puede indicarse aquéllos de baja dosificación hormonal (20 microgramos etinilestradiol más una progestina que no tenga efectos androgénicos como el desogestrel o el norgestimato).

### **Inducción de ovulación**

Al respecto, el tratamiento médico en ginecología es el citrato de clomifeno y gonadotrofinas. Se han realizado estudios para evaluar si disminuir la secreción de insulina en mujeres obesas facilitaría la inducción con citrato de clomifeno. Se concluyó que el tratamiento con metformina (y no con el placebo) disminuía en forma significativa la respuesta de la insulina sérica a la administración de glucosa oral. Simultáneamente a la reducción de la insulina sérica, las mujeres que usaron metformina tuvieron un aumento marcado tanto de la ovulación espontánea como de la ovulación inducida con citrato de clomifeno, en comparación con las mujeres que habían usado placebos. No se sabe si esta mejoría en la función ovulatoria se debió a:

- Disminución en la producción intraovárica de andrógenos
- Normalización de la gonadotropina espontánea o inducida por clomifeno
- Disminución de los efectos potenciales directos de la insulina sobre la foliculogénesis ovárica
- Una combinación de estos procesos

Es importante recordar que nunca debe inducirse la ovulación sin el seguimiento folicular; esto es con el propósito de evitar un embarazo múltiple o un síndrome de hiperestimulación ovárica, y sólo se debe usar esta inducción de la ovulación en aquellas pacientes que desean un embarazo.

El tratamiento de primera elección es el citrato de clomifeno a dosis de 50 mg diarios por vía oral, durante 5 a 7 días, a partir del tercer día (recomendación reciente) o al quinto día del ciclo, durante 3 meses; si no se ha obtenido ovulación, se deberá administrar 100 mg otros 3 meses de la misma forma, y otros 3 meses si ha fallado la ovulación, sin llegar a dosis mayores de 150 mg diarios en el mismo tiempo y perioricidad.

Como la mayoría de las pacientes con SOP cursan con resistencia a la insulina, el medicamento de elección es la metformina combinada con el clomifeno a dosis de 500 mg a 1 500 mg diarios, según el peso de la paciente, y suspenderla cuando se logre el embarazo.

La inducción con gonadotropinas hipofisarias es más potente, pero tiene el inconveniente de implicar mayor propensión al embarazo múltiple o a la hiperestimulación ovárica; estos hormonales nunca deben ser manejados por un médico sin experiencia. Nunca se dejará de insistir en que, para administrar los medicamentos inductores, se debe tener los estudios básicos de la pareja que descarten el factor espermático y la obstrucción tubárica.

En cuanto al tratamiento quirúrgico, cuando no se disponía de estos medicamentos, se acostumbraba realizar la resección cuneiforme ovárica bilateral. Sin embargo, a pesar de la utilización de técnicas de microcirugía, se demostró que había el peligro de formación de adherencias periováricas y peritubáricas, que podrían añadir un factor tuboperitoneal al ya existente problema de anovulación crónica. Gjonnaess introdujo la técnica de la electrocoagulación laparoscópica de los ovarios. El objetivo es eliminar parte del estroma ovárico. La ventaja es que se producen menos adherencias periováricas y, si las hay, son tan laxas que no influyen en los resultados del embarazo. La experiencia de Donnez y su grupo de Fertilidad de la Universidad de Lovaina con el co<sub>2</sub> y con Yag Laser demostró que, además de obtener buenos resultados en cuanto a fertilidad, no dejaba adherencias, ni sangrados en la zona operada (procedimiento llamado drilling ovárico). Se ha aplicado en mujeres con subfertilidad y en quienes se encuentran ovarios SOP durante un acto quirúrgico por otro motivo; de preferencia debe ser por vía laparoscópica, asociándose a los inductores de la ovulación para tener mejor respuesta ovulatoria.

En cuanto al tratamiento de la Infertilidad por Síndrome de Ovarios Poliquísticos, las electropunciones ováricas múltiples con aguja monopolar, vía laparoscópica, ciertamente podrían ser otra opción si son llevadas a cabo por expertos.

### **Síndrome de ovarios poliquísticos y embarazo**

Ha habido publicaciones que demuestran que hay una mayor incidencia de abortos en el primer trimestre del embarazo en mujeres portadoras de síndrome de ovarios poliquísticos y, según los informes, se asocia con abortos precoces en 30% a 40% de los casos. Aún más en aquellas que han tenido terapia con inductores de ovulación y han logrado el embarazo, también se ha descrito mayor proporción de abortos. Se piensa en la probabilidad de que los abortos precoces se producen debido a una función endometrial alterada y a efectos adversos sobre el medio ambiente de la preimplantación.

El uso de la metformina en el embarazo no ha sido estudiado en forma acabada en las pacientes de síndrome de ovarios poliquísticos y no se encontraron resultados adversos. El uso de metformina en el embarazo podría reducir la tasa de abortos espontáneos en el primer trimestre. La metformina está clasificada como droga en categoría B en embarazo y no ha habido informes de efectos teratogénicos en éste. Sin embargo, en estos momentos no está recomendado su uso.

### **Hiperandrogenismo (hirsutismo, alopecia y acné)**

Se debe indicar el uso de anticonceptivos orales para la mayoría de las mujeres y agregar un agente antiandrogénico (ciproterona) 6 meses después, cuando la respuesta no ha sido la adecuada. El tratamiento del hirsutismo se basa en detener el crecimiento del vello, lo que implica un proceso largo, que dura aproximadamente de 6 a 12 meses para poder incidir en el ciclo piloso. Si hay contraindicación de anticonceptivos orales, se puede indicar la espirolonactona sumado a la protección

de barrera para evitar el embarazo, ya que la sustancia es teratogénica. El acné se trata de manera similar al hirsutismo, y se pueden agregar métodos tópicos como retinoides o el peróxido de benzoilo o, si es grave el acné, puede administrarse isotretinoína por vía oral. Por el momento no existe un método exitoso para la alopecia. No está por demás apoyarse en un dermatólogo, ya que la imagen de su paciente es de primordial importancia y ella le agradecerá el trabajo en conjunto con otro colega para su bien.

Finalmente, el SOP precisa de un equipo multidisciplinario que no solamente considere el tema que motivó la consulta, sino que ofrezca educación en salud, medidas preventivas: hacer conciencia acerca de esta patología. De esta forma se contribuye a asegurar mejores expectativas de vida para las pacientes.

	<i>NIH (1990)</i>	<i>Rotterdam</i>	<i>AES</i>
Irregularidades menstruales	x		
Oligo/anovulación		x	x
Hiperandrogenismo (clínico y/o bioquímico)	x	x	x
USG ovario poliquístico		x	
Exclusión de otra enfermedad	x		x
Ventajas/desventajas	Diagnóstico clínico sin necesidad de estudios de imagen; se utiliza actualmente	Abarcan un espectro más amplio de fenotipos	

## Bibliografía

- ACOG. *Practice Bulletin. Polycystic ovary syndrome. Obstetrics and Gynecology.* 114(4), 2009, pp. 936-949.
- BEREK, S. J. *Ginecología de Novak.* 14a ed., Lippincott, Williams and Wilkins, España, 2008.

- CABRERO ROURA, L. *Tratado de ginecología y obstetricia, ginecología y medicina de la reproducción*. 2a ed., Editorial Médica Panamericana, Madrid, 2013.
- GUZICK, S. D. y K. Hoeger. *Clinical Updates in Women's Health Care. Polycystic Ovary Syndrome*. 1a ed., The American College of Obstetricians and Gynecologists, Estados Unidos, 2009.
- NESTLER, J. E., D. J. Jakubowicz, A. F. de Vargas, C. Brik, N. Quintero y F. Medina. "Insuline Stimulates Testosterone Biosynthesis by Human Thecal Cells from Women with Polycystic Ovary Syndrome by Activating Its Own Receptor and Using Inositolglycan Mediators as the Signal Transduction System", *Journal Clinical Endocrinology Metabolism*. 83, 1998, pp. 2001-2005.
- VÁZQUEZ MARTÍNEZ DE VELASCO, J. E., A. I. Hernández Estrada, D. Lemionet-Escanero y Y. Hernández Balderas. "Síndromes ginecoendocrinos", *Gineco-Obstetricia 4*. 1a ed., Intersistemas, México, DF, 2014.

## 17. SÍNDROME METABÓLICO

*Mónica Flores Muñoz*<sup>10</sup>

Dado que el síndrome metabólico (SM) es un conjunto de fallas en el metabolismo, no es raro encontrar asociaciones importantes entre diferentes patologías y el SM. La ginecología no es la excepción. Varios autores han relacionado el síndrome de ovario poliquístico (SOP) como un factor predisponente de SM. Además, en los últimos años, estudios han demostrado que el SM incrementa el riesgo de cáncer de mama (CM) posmenopáusico. Por esta razón, y dado que el SM es una patología con una creciente morbilidad en el mundo, creemos importante hacer una revisión de la participación del SM en las enfermedades ginecológicas.

### **Síndrome metabólico**

El SM es, en general, un desorden en la utilización y almacenaje de energía. Dado que el estilo de vida de la sociedad mundial se vuelve cada vez más sedentario y se promueve el consumo de carbohidratos, lo que aumenta la obesidad, el síndrome metabólico (SM) se ha convertido en uno de los más grandes problemas para la clínica y la salud pública mundial. El SM incrementa cinco veces la probabilidad de padecer diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y dos veces el desarrollo de alguna enfermedad cardiovascular (ECV), en un lapso de 5 a 10 años. La Federación In-

---

<sup>10</sup> Mónica Flores Muñoz es PhD en Ciencias Cardiovasculares e investigadora del Instituto de Ciencias de la Salud en la Universidad Veracruzana.

ternacional de Diabetes considera que un cuarto de la población adulta mundial padece SM. En un estudio realizado por Park *et al.*, se encontró un incremento en la prevalencia del SM desde los 20 años hasta los 70 años. Aunado a esto, Ponholzer *et al.* reportó un aumento de morbilidad del SM en mujeres posmenopáusicas que llega hasta 41 por ciento.

### **Historia y definición del síndrome metabólico**

El término SM fue usado por primera vez a finales de los años cincuenta, y desde entonces su definición y diagnóstico siguen siendo polémicos. El SM surgió como un concepto, un conjunto de enfermedades que se encontraban relacionadas. En 1920, Kylin *et al.* demostraron por primera vez una asociación significativa entre la hipertensión, la hiperglicemia y la hiperuricemia. Treinta años más tarde, Vague y cols. (1947) reportaron que las anormalidades metabólicas presentes en las enfermedades cardiovasculares (ECV) y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se asociaban frecuentemente con obesidad visceral. En 1977, Haller *et al.* usaron por primera vez el término SM para describir la asociación de obesidad, diabetes mellitus, hiperlipoproteinemia, hiperuricemia y esteatosis hepática como factores de riesgo con efectos aditivos para la aterosclerosis. Fue hasta 1988 que el estudio del SM dio un gran salto, cuando Gerald M. Reaven describió un grupo de factores de riesgo para diabetes y ECV, estableciendo por primera vez el concepto de resistencia a la insulina y proponiendo a ésta como la causa común de estas enfermedades. A esta constelación de anormalidades la llamó Síndrome X. Sin embargo, sorprendentemente, dentro de este grupo no incluyó la obesidad. En las siguientes décadas, el estudio de la asociación de estas anormalidades aumentó. En 1989, Kaplan *et al.* nombraron al síndrome que incluía obesidad corporal, intolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia e hipertensión como "El cuarteto de la muerte". Sin embargo, en 1992 nuevamente se le cambió el nombre a "Síndrome de resistencia a la insulina".

Varios grupos han intentado establecer criterios diagnósticos para el SM. El primer intento se hizo por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 1988. Sin embargo, el Grupo Europeo para el Es-

tudio de la Resistencia a la Insulina modificó estos criterios en 1992. En 2001, el grupo estadounidense encargado del Programa Nacional para la Educación y el Tratamiento para el Colesterol en Adultos estableció una definición, que fue rechazada y modificada por la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos, en 2003. Con estos antecedentes era claro que se necesitaba urgentemente un consenso en la definición de este síndrome. En 2005, la Federación Internacional de Diabetes propuso una nueva definición, que es la que actualmente se acepta. El SM se define como una constelación de factores fisiológicos, bioquímicos, clínicos y metabólicos interconectados que directamente incrementan el riesgo de enfermedades ateroscleróticas, cardiovasculares y DM2, y todas ellas causan mortalidad. Esta definición incluye los siguientes parámetros: dislipidemia aterogénica, hipertensión, intolerancia a la glucosa y un estado proinflamatorio y protrombótico.

### **Patofisiología del síndrome metabólico**

El SM es un estado de inflamación crónica subyacente que resulta de una interacción entre factores genéticos y ambientales:

**Obesidad abdominal.** Este tipo de obesidad se debe principalmente al incremento de ingesta de alimentos altos en grasas y carbohidratos, y a la reducción de actividad física, característica principal del estilo de vida actual. El tejido adiposo está compuesto por adipocitos, estroma, células inmunes y endotelio. Todos estos componentes son capaces de responder de manera casi inmediata cuando hay un exceso de nutrientes, resultando en hipertrofia e hiperplasia del adipocito. Este incremento en tamaño y número de adipocitos hace que el suministro sanguíneo disminuya, resultando en hipoxia celular, necrosis, infiltración de macrófagos y aumento en la producción de factores de inflamación, como las adipocitoquinas.

**Resistencia a la insulina.** Los individuos con resistencia a la insulina presentan un metabolismo inadecuado de la glucosa, lo que da como resultado niveles elevados de glucosa en la sangre. La hiperglicemia promueve la producción elevada de insulina. Aunque la sobreexpresión

sión de insulina por las células beta del páncreas favorece a la normoglicemia, niveles elevados de esta hormona causan sobreactividad en tejidos sensibles a insulina. Este aumento de actividad en estos tejidos, aunado a la resistencia a la insulina en otros, da como resultado ciertas manifestaciones clínicas del SM, por ejemplo, una distribución anormal del tejido graso que se acumula en el abdomen. Con el tiempo, las células beta del páncreas se “cansan” y pierden la habilidad de producir insulina, lo que resulta en el desarrollo de DM2.

**Dislipidemia.** Se caracteriza por un espectro de anormalidades cualitativas de los lípidos. Esto se traduce en problemas estructurales celulares, de metabolismo y de actividades biológicas, tanto de lipoproteínas aterogénicas como de anti-aterogénicas. El paciente con SM presenta niveles elevados de lipoproteínas que contienen apolipoproteína B, de triglicéridos y de partículas pequeñas de las lipoproteínas de baja densidad. Aunado a esto, los niveles séricos de lipoproteínas de alta densidad se encuentran disminuidos. Esto resulta en la formación de placas aterogénicas y, por lo tanto, con el tiempo, en el desarrollo de aterosclerosis.

**Hipertensión.** La hipertensión esencial está frecuentemente asociada a anormalidades metabólicas, de las cuales la obesidad, las dislipidemias y la intolerancia a la glucosa son las más frecuentes. Varios estudios han demostrado que la hiperglicemia y la hiperinsulinemia activan el sistema renina-angiotensina, mediante la sobreexpresión del angiotensinógeno, la angiotensina II y el receptor de la angiotensina tipo 1. También se ha demostrado que niveles elevados de glucosa e insulina en sangre activan el sistema nervioso simpático, promoviendo la reabsorción de sodio por los riñones, el incremento en el gasto cardíaco y vasoconstricción arterial.

**Disfunción endotelial.** La disfunción endotelial participa en el patofisiología del SM produciendo una vasodilatación inadecuada y una reducción de la compliancia arterial, además de favorecer un proceso acelerado aterogénico.

**Estado protrombótico.** Se caracteriza por niveles elevados de citocinas y de proteínas pro-inflamatorias de fase aguda circulantes. Además, se presentan anormalidades en los factores procoagulantes, como el aumento en fibrinógeno, factor VII y VIII y del factor antifibrino-

lítico. De igual manera, anormalidades fenotípicas de las plaquetas y la disfunción endotelial promueven este estado.

**Dieta.** El consumo de dieta alta en grasas y carbohidratos promueve el desarrollo de la mayor parte de los componentes patofisiológicos del SM. Aljada *et al.* demostraron que una dieta alta en grasas aumentaba el estrés oxidativo y la activación de factores de transcripción proinflamatorios.

### Diagnóstico del síndrome metabólico

Para fines clínicos, la Federación Internacional de Diabetes propuso los criterios de diagnóstico para el SM en mujeres, mismos que se presentan a continuación:

° Obesidad central definida como CC arriba del límite superior dependiendo del grupo étnico más 2 o más de los siguientes:

- TG  $\geq$  1.7 mmol/L (150 mg/dl) o uso de tratamiento
- HDL  $<$  1.3 mmol/L ( $<$  50 mg/dl) o uso de tratamiento
- PS  $\geq$  135/85 mmHg o uso de tratamiento
- Glucosa sanguínea en ayunas  $\geq$  5.6 mmol/L (100 mg/dl) o diagnóstico previo de DM2

CC = circunferencia de cintura. TG = triglicéridos. HDL = lipoproteínas de alta densidad. PS = presión sanguínea.

### Síndrome metabólico en ginecología

#### *Síndrome del ovario poliquístico y el síndrome metabólico*

Como ya se mencionó, en la última década la prevalencia del SM en la población general ha aumentado; sin embargo, se ha visto un incremento marcado en mujeres jóvenes. La obesidad juega un papel importante en el desarrollo del SM, y no es raro encontrar que el SM se presenta común-

mente en mujeres obesas. No obstante, la susceptibilidad individual de trastornos metabólicos es de igual manera importante. El SOP es una de las endocrinopatías más frecuentes en las mujeres; aproximadamente de 5% a 10% de mujeres presentan sintomatología asociada a este trastorno. De manera general, el SOP se define clínicamente como anovulación, oligomenorrea asociada a hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos.

### Patofisiología del síndrome del ovario poliquístico en relación con la del síndrome metabólico

El SOP incrementa de manera significativa el riesgo de desarrollar DM2 y ECV, dos de las características del SM.

La etiología de SOP es desconocida; sin embargo, la evidencia científica sugiere que la principal causa es el desarrollo de resistencia a la insulina, lo que resulta en una hiperinsulinemia. Como se mencionó anteriormente, el ovario no tiene la falta de sensibilidad a la insulina por el tejido adiposo y el músculo esquelético que se presenta en la resistencia a la insulina en el SM. De hecho, el ovario se mantiene sensible a esta hormona. La insulina actúa alterando el patrón de secreción de la hormona liberadora de gonadotropina por el hipotálamo. También actúa en el hígado inhibiendo la producción de globulina fijadora de hormonas sexuales (GFHS) y la proteína fijadora del factor de crecimiento insulínico (IGFBP, por sus siglas en inglés). La reducción de la GFHS incrementa la cantidad de testosterona libre y biológicamente activa, mientras que la reducción de IGFBP aumenta los niveles del factor de crecimiento insulínico libre. Además, la insulina estimula la sobreproducción ovárica de andrógenos y promueve un incremento en la proporción de andrógenos libres y activos. En este mismo sentido, aproximadamente 30% de mujeres con SOP presenta intolerancia a la glucosa y 7% a 8% tiene DM2.

Otra característica importante del SOP en relación con el SM es la obesidad y la distribución central de la grasa. Más de 40% de mujeres con SOP son obesas. La obesidad central presente en estas mujeres promueve la resistencia a la insulina, aumenta los niveles de testosterona y disminuye la hormona luteinizante. Se ha descrito que la obesidad

central y la resistencia a la insulina causan una lipólisis defectuosa, que tiene como resultado la liberación de ácidos grasos libres del tejido adiposo. El incremento del flujo de estos ácidos grasos que provienen de la grasa perivisceral o central entra a la circulación portal, aumentando la disponibilidad de sustrato en el hígado para la formación de triglicéridos. Además, se ha reportado que en mujeres con SOP hay un incremento de la actividad de la lipasa hepática. Esta hormona es la encargada de la conversión de las lipoproteínas de alta densidad a de baja densidad y, por lo tanto, más aterogénicas. Este tipo de dislipidemias, con disminución de HDL e incremento de VLDL y colesterol, es el patrón característico encontrado en pacientes con síndrome metabólico.

Esta combinación de triglicéridos altos y disminución de lipoproteínas de alta densidad está fuertemente asociada a ECV, una característica importante del SOP y del SM. Las mujeres con SOP tienen un riesgo elevado de presentar algún tipo de ECV. En un estudio retrospectivo, Dahlgreen *et al.*, encontraron que mujeres con POS diagnosticada en la pubertad eran cuatro veces más propensas a desarrollar hipertensión y siete veces más propensas a presentar diabetes. Aunado a esto, se ha encontrado que las mujeres con SOP muestran concentraciones elevadas del inhibidor del activador de plasminógeno, marcador importante de predicción de infarto a miocardio.

Como se puede inferir de acuerdo con la patofisiología, tanto del SOP como del SM, ambos síndromes tienen características comunes. El síndrome metabólico se presenta con alta frecuencia en mujeres con SOP. La prevalencia del SM en mujeres premenopáusicas con SOP varía de 33% a 47%. Sin embargo, también es importante señalar que en mujeres con SM es muy común encontrar trastornos reproductivos y endócrinos. Tomando esto en cuenta, es claro establecer que hay una relación importante entre estos síndromes y que tienen elementos patofisiológicos en común.

La obesidad, la resistencia a la insulina y el riesgo de ECV y DM2 es común para ambos síndromes; sin embargo, varios estudios han fallado en demostrar una relación causa-efecto entre SOP y SM. Sin embargo, sí se puede hablar de una susceptibilidad mayor de mujeres con SOP de desarrollar SM. Además, es muy probable que haya un efecto sinérgico

de los dos síndromes, aumentando su predisposición a ECV. Debido a esta sinergia, es importante monitorizar a las pacientes con SOP y prevenir enfermedades cardiovasculares futuras.

### *Cáncer de mama y síndrome metabólico*

En 2000, de acuerdo con el informe de cáncer de la Organización Mundial de la Salud, el cáncer de mama (CM) era la segunda causa de muerte por cáncer, sólo superada por la del pulmón. Este reporte predice un incremento en la tasa de morbilidad de CM de casi 50% para el 2020, estimando que para entonces será la causa principal de mortalidad por cáncer. En 2008, 1.38 millones de mujeres fueron diagnosticadas con CM. Según la OMS, en los países desarrollados, donde las dietas son más ricas en grasas y en alimentos procesados, el CM es más frecuente que en los países en desarrollo, donde se consume principalmente cereales. Este dato es de suma importancia, ya que la epidemiología descrita por la OMS sugiere el papel tan importante que tiene la obesidad y el metabolismo en el CM.

En México, el CM se ha convertido en uno de los principales problemas de salud pública. Según la Subdirección de Prevención y Promoción de la Salud, de la Secretaría de Salud, desde 2006 el CM ocupa el primer lugar como causa de muerte por neoplasias malignas en mujeres de 25 años en adelante. Este aumento de casos en México responde en gran medida al estilo de vida cada vez más parecido al de los países desarrollados.

A pesar de estos alarmantes datos epidemiológicos, la mortalidad por CM ha disminuido en las últimas dos décadas. Esto es debido al avance de los tratamientos oncológicos pero, principalmente, a los programas de detección temprana que se han implementado. En México, como parte de la prevención, se ha reiterado la importancia de la autoexploración mamaria y del estudio de mamografía para las mujeres con edad superior a los 40 años. Los resultados positivos de estos programas han hecho que el número de sobrevivientes de CM aumente. Por esta razón, recientes investigaciones se centran en la morbilidad en sobrevivientes de CM. En estas pacientes la principal causa de morbilidad es el SM.

El síndrome metabólico ha sido considerado en varios estudios no sólo como un factor de riesgo para el CM, sino como un factor para un pronóstico negativo, y se ha relacionado con fenotipos agresivos de este tipo de cáncer. Este incremento en el riesgo de desarrollar CM se ha visto claramente en mujeres posmenopaúsicas, ya que la prevalencia de este síndrome es más alta en este grupo de mujeres. Sin embargo, poco se ha hecho con mujeres premenopaúsicas.

No es el objetivo principal de este capítulo la descripción detallada del CM (véase el capítulo de cáncer de mama). Sin embargo, se ha reportado que el aumento en el riesgo de desarrollar CM que da el SM está fuertemente asociado al subtipo hormonal de CM. El CM, además de clasificarse de acuerdo con las características histopatológicas, también se puede caracterizar de acuerdo con la presencia de receptores hormonales. Según esta característica, podemos encontrar los tumores que expresan los receptores de estrógenos, los que expresan receptores a la progesterona, los que expresan el receptor para el factor de crecimiento humano epidermal tipo 2 (HER-2) y los triple negativos (TN). En este contexto se ha observado que el índice de masa corporal está asociado a los tumores que expresan receptores hormonales. Más aún: en 2013, Mazzarella *et al.* comprobaron que la obesidad impactaba de manera negativa en la sobrevivencia y la incidencia de metástasis a distancia en el subtipo HER-2. Sin embargo, también se ha observado una relación directa del SM con los tumores TN.

Ya hemos mencionado que el SM es un conjunto de fallas en el metabolismo, que está representado por obesidad, resistencia a la insulina y enfermedades cardiovasculares, principalmente.

La obesidad puede promover el desarrollo de tumores en la mama de manera directa. El tejido adiposo produce estrógenos mediante la conversión de los andrógenos libres por la acción de la enzima aromatasa. Estos estrógenos estimulan directamente la proliferación de las células mamarias. La resistencia a la insulina también promueve la proliferación de la glándula mamaria. Como ya se mencionó, en el SM existe un estado de hiperinsulinemia dado principalmente por la falta de respuesta de ciertos tejidos a esta enzima. Sin embargo, la insulina actúa en otros tejidos sensibles a ésta, como la glándula mamaria, don-

de se une al receptor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1). La evidencia experimental ha demostrado que el axis insulina/IGF-1 promueve la proliferación de las células epiteliales de la mama, pero también la proliferación de las células cancerígenas de la glándula mamaria.

Existen varios estudios epidemiológicos que describen el SM y sus componentes como factores de riesgo para CM. En estos reportes se ha encontrado que el índice de masa corporal está levemente asociado al riesgo de CM. Sin embargo, la mayoría concuerda en que es el ratio cintura/cadera (RCC) la mejor forma de medir obesidad central. Cuando esta medida antropométrica es tomada en cuenta, el riesgo aumenta de manera significativa. Así mismo, la presencia de DM2 representa 20% de riesgo de desarrollar CM posmenopáusico. Otros estudios demuestran una asociación entre triglicéridos altos y CM. Poco se ha estudiado acerca de la relación entre hipertensión y CM; no obstante, algunos autores reportan un aumento en el riesgo de CM de 23%, en pacientes con hipertensión. Aunque estos estudios han demostrado asociación entre cada uno de los componentes del SM en el CM, todos concuerdan en que es el SM como un todo es el que presenta mayor asociación de riesgo, sugiriendo que es muy importante el diagnóstico y tratamiento de éste para la profilaxis del CM.

Además de analizar la influencia del SM en el riesgo de desarrollar CM, también es importante mencionar que el SM y sus componentes tienen un papel importante en la recurrencia de CM. Las pacientes obesas tienen una alta probabilidad de recurrencia y un peor pronóstico que con pacientes delgadas. Vargas-Hernández *et al.* demostraron que el índice de masa corporal estaba asociado significativamente con un incremento en la mortalidad de pacientes con CM. En este mismo estudio, observaron que estas mujeres ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) tenían 46% de probabilidad de presentar metástasis a distancia.

### Tratamiento adyuvante del cáncer de mama y el síndrome metabólico

El tratamiento adyuvante para SM regularmente incluye un abordaje múltiple que incluye quimioterapia, radioterapia y/o terapia hormonal. Son muy conocidos los diversos efectos adversos que estas tera-

pías tienen en el organismo, incluyendo cardiomiopatías, neuropatías, fatiga, baja autoestima, etc. En los últimos años se ha observado que durante el tratamiento adyuvante las pacientes presentan cambios en su forma de vida. Estos cambios se muestran principalmente en aumento de peso y disminución de actividad física. Poco se han estudiado estos efectos del tratamiento adyuvante en relación con el SM; sin embargo, Guinan *et al.* demostraron en 2014 que durante el tratamiento las pacientes con CM presentaron deterioro en los perfiles metabólicos, caracterizados principalmente por incremento en la insulina sérica en ayunas. Este mismo grupo reportó que hubo un incremento significativo en el número de pacientes que desarrollaron SM durante el tratamiento. Por otra parte, Bicakli *et al.* reportaron que en pacientes con CM tratadas con quimioterapia hubo un aumento significativo en el peso, con un aumento en el RCC. Además, se observó un aumento en los niveles séricos de triglicéridos y un descenso en lipoproteínas de alta densidad. En conjunto, estos estudios sugieren que el tratamiento adyuvante contribuye como factor de riesgo para desarrollar SM.

La información presentada y revisada en este capítulo sugieren que el SM está asociado muy estrechamente a patologías ginecológicas. Es importante que al presentarse ante este tipo de problemas ginecológicos se piense en el diagnóstico de este síndrome, ya que su co-morbilidad puede representar un problema mayor.

## Bibliografía

- BERGH, C. *et al.* "Regulation of Androgen Production in Cultured Human Thecal Cells by Insulin-Like Growth Factor I and Insulin", *Fertil Steril.* 59 (2), 1993, pp. 323-331.
- BICAKLI, D. H. *et al.* "Adjuvant Chemotherapy May Contribute to an Increased Risk for Metabolic Syndrome in Patients with Breast Cancer", *J Oncol Pharm Pract.* 2014.
- CAPASSO, I. *et al.* "Metabolic syndrome affects breast cancer risk in postmenopausal women: National Cancer Institute of Naples experience", *Cancer Biol Ther.* 10 (12), 2010, pp. 1240-1243.

- CAPASSO, I. *et al.* "Metabolic Syndrome-Breast Cancer Link Varies by Intrinsic Molecular Subtype", *Diabetol Metab Syndr.* 6 (1), 2014, p. 105.
- CASERTA, D. *et al.* "Metabolic Syndrome and Polycystic Ovary Syndrome: An Intriguing Overlapping", *Gynecol Endocrinol.* 30 (6), 2014, pp. 397-402.
- DAHLGREN, E. *et al.* "Women with Polycystic Ovary Syndrome Wedge Resected in 1956 to 1965: A Long-Term Follow-Up Focusing on Natural History and Circulating Hormones", *Fertil Steril.* 57 (3), 1992, pp. 505-513.
- DUNAIF, A. "Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome: Mechanism and Implications for Pathogenesis", *Endocr Rev.* 18 (6), 1997, pp. 774-800.
- EHRMANN, D. A. "Polycystic Ovary Syndrome", *N Engl J Med.* 352 (12), 2005. pp. 1223-1236.
- ESSAH, P. A., E. P. Wickham y J. E. Nestler. "The Metabolic Syndrome in Polycystic Ovary Syndrome", *Clin Obstet Gynecol.* 50 (1), 2007, pp. 205-225.
- FEDERATION, I. D. *The IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome.* 2005, citado en 2014, disponible en: <http://www.idf.org/metabolic-syndrome>.
- FERNÁNDEZ-CANTÓN, S. B. *et al.* *Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México.* S. D. P. Y. P. D. L., SALUD, Editor 2011, SINAIS/SINAVE/DGE/SALUD/Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México, México, DF, p. 200.
- FUX OTTA, C., M. Fiol de Cuneo y P. Szafryk de Mereshian. "Polycystic ovary syndrome: physiopathology review", *Rev Fac Cien Med Univ Nac.* 70 (1), Cordoba, 2013, pp. 27-30.
- GLOBOCAN, I. *Estimated Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Disability-Adjusted Life Years (DALYs) worldwide in 2008.* 2008, citado en 2014, disponible en: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx).
- GUINAN, E. M. *et al.* "The Development of the Metabolic Syndrome and Insulin Resistance after Adjuvant Treatment for Breast Cancer", *Cancer Nurs.* 37 (5), 2014, pp. 355-362.
- HOLTE, J. *et al.* "Serum Lipoprotein Lipid Profile in Women with The Polycystic Ovary Syndrome: Relation to Anthropometric, Endocrine and Metabolic Variables", *Clin Endocrinol (Oxf).* 41 (4), 1994, pp. 463-471.
- HOPKINSON, Z. E. *et al.* "Polycystic ovarian syndrome: the metabolic syndrome comes to gynaecology", *BMJ.* 317 (7154), 1998 pp. 329-332.

- KANDARAKI, E., C. Christakou y E. Diamanti-Kandarakis. "Metabolic Syndrome and Polycystic Ovary Syndrome... and Vice Versa", *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 53 (2), 2009, pp. 227-237.
- KAUR, J. "A Comprehensive Review on metabolic syndrome". *Cardiol Res Pract*, 2014.
- MAZZARELLA, L. *et al.* "Obesity Increases the Incidence of Distant Metastases in Oestrogen Receptor-Negative Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer Patients", *Eur J Cancer.* 49 (17), 2013, pp. 3588-3597.
- NG, S. T. *et al.* "Growth Hormone Treatment Induces Mammary Gland Hyperplasia In Aging Primates", *Nat Med.* 3 (10), 1997, pp. 1141-1144.
- PARK, S. H. *et al.* "Elevated Oxidized Low-Density Lipoprotein Concentrations in Postmenopausal Women with the Metabolic Syndrome", *Clin Chim Acta*, 412 (5-6), 2011, pp. 435-440.
- PEETERS, P. H. *et al.* "Hypertension and Breast Cancer Risk in a 19-Year Follow-Up Study (The DOM Cohort). Diagnostic Investigation into Mammarian Cancer", *J Hypertens.* 18 (3), 2000, pp. 249-254.
- PIRWANY, I. R. *et al.* "Lipids and Lipoprotein Subfractions in Women with PCOS: Relationship to Metabolic and Endocrine Parameters", *Clin Endocrinol (Oxf).* 54 (4), 2001, pp. 447-453.
- PONHOLZER, A. *et al.* "Is the Metabolic Syndrome a Risk Factor for Female Sexual Dysfunction in Sexually Active Women?", *Int J Impot Res*, 20 (1), 2008, pp. 100-104.
- RAMOS, R. G. y K. Olden. "The prevalence of metabolic syndrome among US women of childbearing age", *Am J Public Health.* 98 (6), 2008, pp. 1122-1127.
- REGITZ-ZAGROSEK, V., E. Lehmkuhl y S. Mahmoodzadeh. "Gender aspects of the role of the metabolic syndrome as a risk factor for cardiovascular disease", *Gen Med.* 4 Suppl B, 2007, pp. S162-177.
- SHARPLESS, J. "Polycystic Ovary Syndrome and the Metabolic Syndrome", *Clinical Diabetes.* 21 (4), 2003, pp. 154-161.
- SIMPSON, E. R. y K. A. Brown. "Minireview: Obesity And Breast Cancer: A Tale Of Inflammation And Dysregulated Metabolism", *Mol Endocrinol.* 27 (5), 2013, pp. 715-725.

- VARGAS-HERNÁNDEZ, V. M. *et al.* "Metabolic syndrome in breast cancer", *Gland Surg.* 2 (2), 2013, pp. 80-90.
- WEDIN, W. K., L. Diaz-Gimenez y A. J. Convit. "Prediction of Insulin Resistance with Anthropometric Measures: Lessons from a Large Adolescent Population", *Diabetes Metab Syndr Obes.* 5, 2012, pp. 219-225.
- WORKSHOP, R. E. A.-S. P. C. "Revised 2003 Consensus on Diagnostic Criteria and Long-Term Health Risks Related to Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)", *Hum Reprod.* 19, 2003, pp. 41-47.

### III. Ginecología general



## 18. EL GINECÓLOGO EN LA ATENCIÓN PRIMARIA

Frecuentemente, el primer contacto que tiene la mujer con un médico es con el ginecólogo o con el médico general. Ella, tanto como el profesional de la salud, espera que este último pueda detectar la enfermedad que la afecta, de modo que pueda proponer una terapia que restablezca su bienestar físico o mental, si está dentro de las facultades profesionales que le competen, o en su caso, canalizarla al médico de la especialidad correspondiente. Con esto último no estamos asumiendo que deba transferirse la responsabilidad a otro especialista evadiendo nuestra responsabilidad de médico de primer contacto o atención primaria, ya que para la enferma o una familia es de primordial importancia un profesional que las encamine de inicio, siempre contando, además, con que el galeno tenga el conocimiento suficiente de la paciente y su entorno familiar, lo cual le proporcionará los datos necesarios para normar un criterio pertinente, sin soslayar nunca la posibilidad de la canalización a otro especialista.

La atención primaria a la salud es una asistencia médica esencial, basada en métodos sencillos, tecnologías económicamente accesibles, científicamente fundamentadas y socialmente aceptables que de ordinario están al alcance de cualquier paciente y de cualquier familia.

En México, los ginecólogos y los médicos generales están íntimamente involucrados en esta atención, que hemos llamado de primer contacto, especialmente en la prevención, la detección precoz y la información de los factores de riesgo que puedan propiciar algunas enfermedades y diferentes patologías, que se diagnostican en el primer

nivel de atención. Esto último debe ser una de las principales actividades de los médicos de primer contacto, con lo cual, por otra parte, se puede evitar que las pacientes sean innecesariamente canalizadas a centros hospitalarios de mayor complejidad y, por tanto, de mayor costo.

Las patologías que con mayor frecuencia enfrenta el ginecólogo son: prevención del cáncer genital y valoración de la posibilidad de neoplasias mamarias, infecciones vulvovaginales, dolor pélvico, control y atención del embarazo y puerperio. En estos casos, el ginecólogo es de los pocos especialistas a los cuales la mujer acude sin necesidad de una canalización previa, pues con frecuencia ella acude espontáneamente a la consulta (de hecho, el ginecólogo es considerado muchas veces como médico de cabecera, ya que a menudo ha acompañado a una mujer desde su adolescencia hasta su edad madura, lo que deriva en conocer no solamente el estado físico de la enferma, sino también su entorno familiar y social).

Las acciones de prevención que el ginecólogo debe ejercer, principalmente, son respecto al embarazo no deseado (planificación familiar), las enfermedades de transmisión sexual, el cáncer ginecológico y de la glándula mamaria, los riesgos asociados al climaterio y, últimamente, el esquema de vacunación en la mujer adulta. Debe atender también la consulta preconcepcional, el control del embarazo, la atención del parto y el puerperio y el tratamiento o derivación de las enfermedades neoplásicas ginecológicas y de las mamas.

El especialista en esta área debe tener en cuenta el aspecto psicológico de la mujer, ya que los cambios en los roles que ésta desempeña en la sociedad actual nos compromete de modo particular a entender mejor la diversidad de su pensamiento y su acción; por ejemplo, y señaladamente, los cambios en sus funciones dentro de los esquemas jerárquicos en los ámbitos públicos o privados.

Algunos autores han considerado que la mujer transita cinco etapas bien establecidas: la niñez, la adolescencia, la madurez, el climaterio y la senectud; en estos procesos evolutivos, el elemento diferenciador respecto del varón, es la menstruación, y todo lo que esta implica psicológica y socialmente.

La niñez comprende del nacimiento a la adolescencia, que dura aproximadamente hasta los 12 o 13 años (madurez). En ésta, la inestabilidad emocional y los desajustes físicos son característicos, lo que expone a las adolescentes a alteraciones psicosociales como adicciones, enfermedades de transmisión sexual, trastornos alimenticios, embarazos no deseados y delincuencia, entre otros.

La madurez sexual se extiende desde el final de la adolescencia hasta el climaterio, aproximadamente hasta los 50 años de edad, y en esta época normalmente la mujer alcanza el equilibrio psicofísico y social. En este momento es frecuente que la mujer enfrente el alejamiento normal de los hijos, el envejecimiento de sus padres, de sus seres queridos o la muerte de éstos, algunas enfermedades crónico-degenerativas y problemas matrimoniales.

En esta etapa se presentan la menopausia y el climaterio, que corresponden a la declinación de la función ovárica y a la senectud, o a la transición del estado reproductivo al no reproductor, y se divide en premenopausia, menopausia y posmenopausia. En esta parte tan importante en la vida de la mujer, el ginecólogo debe positivamente tomar medidas que le permitan prevenir o reducir el impacto de los síntomas asociados a la deficiencia estrogénica, así como enfermedades potencialmente peligrosas relacionadas con este evento, como la osteoporosis. La terapia hormonal de reemplazo no es una panacea, pero debe contemplarse en aquellas pacientes a quienes normativamente se les puede ofrecer.

En el caso de la senectud, es pertinente buscar el apoyo en otros especialistas para ofrecer a la mujer un mejor estilo, esperanza y calidad de vida: el geriatra, el médico internista, el psiquiatra, etc., son de invaluable ayuda para que la mujer obtenga la mejor calidad de vida posible y viva con plenitud (en la medida de lo posible) los últimos años de su vida. El cuidado, el cariño y el afecto que le brinden las personas más allegadas son, por lo demás, de vital importancia en esta difícil etapa, además de ser complemento eficaz en los casos de posibles terapias que deban extenderse por los años que le resten de vida.

A continuación se da una guía de las patologías que presenta la mujer con mayor frecuencia, según el grupo de edad a que pertenece. La prevención y la detección precoz de las enfermedades juegan un pa-

pel importante en la disminución de la morbimortalidad, sobre todo en mujeres de 65 o más años, primordialmente en dos casos: la prevención primaria, para identificar y controlar los factores de riesgo que puedan derivar en enfermedad, y la prevención secundaria, para la detección precoz de la enfermedad, que reducirá significativamente la posibilidad de morbilidad y mortalidad en la paciente. Es fundamental que los métodos empleados en la detección y tratamiento se practiquen en el periodo asintomático, pues los resultados serán mucho más satisfactorios que los conseguidos cuando ya los síntomas están presentes.

Es notorio que la actual tecnología médica es costosa. Debe procurarse, sin embargo, que las pruebas tanto diagnósticas como terapéuticas tengan un costo razonable y justificado, lo cual evidentemente incidirá en la disminución de los índices de morbimortalidad femenina.

Durante 2010 se registraron en México más de 400000 muertes. De ellas, 44% correspondieron a mujeres, y las principales causas de fallecimiento fueron: diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, tumores malignos (mama, cérvix, estómago, hígado, pulmón y leucemias), enfermedades cerebrovasculares y enfermedades de vías respiratorias.

Dados los factores propiciadores de patologías que concurren a diferentes edades se sugieren los siguientes cuidados con la finalidad de preservar la salud o de realizar una detección en fase temprana.

## **Cuidados preventivos y detecciones tempranas según el grupo de edad**

### *Entre 13 y 18 años*

Las principales causas de muerte en este grupo incluyen los accidentes automovilísticos, el suicidio y el cáncer, mientras la morbilidad más común es debida al acné, asma, infecciones de transmisión sexual, dermatitis, infecciones virales, parasitarias, traqueobronquiales y urinarias.

En este grupo, la asistencia en la consulta implica la realización de una historia clínica completa que comprenda el motivo de la consulta, los antecedentes clínicos personales y familiares, los hábitos alimenticios, las prácticas de actividad física que se ejercen, el reporte de uso de

alcohol o drogas y un informe sobre las prácticas sexuales. El examen físico comprende la talla, el peso, la tensión arterial, los caracteres sexuales secundarios (mamas, vello, genitales, distribución de la grasa corporal) y un examen pélvico anual con registro de inicio de actividad sexual. Los estudios de laboratorio rutinarios a solicitar son: una citología cervical desde el inicio de la vida sexual; en mujeres de riesgo, la búsqueda de enfermedades de transmisión sexual (ETS) y virus de la inmunodeficiencia humana bajo consentimiento informado. Se sugiere el consejo genético si se detecta alguna alteración de los caracteres sexuales, un examen general de orina, un perfil de lípidos, análisis de glucosa en la sangre, hepatitis, rubéola y tuberculosis.

En mujeres sexualmente activas es pertinente sugerir opciones de métodos anticonceptivos y prevención de ETS. El cuidado de su estado físico incluye higiene personal y dental, aporte nutritivo suficiente, ejercicio y suplementos de ácido fólico y calcio.

Las inmunizaciones recomendadas a este grupo de edad son respecto al tétanos y la difteria (en jóvenes de 11 a 16 años), las hepatitis A y B y, en grupos de alto riesgo, la influenza, el neumococo, la rubéola y la varicela. Se prescribe la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) si no ha iniciado actividad sexual, o detección serológica negativa para dicho virus. La vacuna se aplica en tres dosis (0, 2 y 6 meses) y la protección dura alrededor de cinco años. La edad recomendada para hacerlo es entre los 9 y los 26 años. Existe una vacuna bivalente que protege contra el VPH 16 y 18, y una tetravalente que además protege contra los tipos 6 y 11. En la NOM 2014 de enfermedades de transmisión sexual se sugiere la aplicación en niñas de 9 años en tres dosis: 0.6 y 60 meses.

### *Entre 19 y 39 años*

En este grupo, las principales causas de muerte son los accidentes, el SIDA y las enfermedades cardiovasculares. La morbilidad está dada por el asma, la patología benigna de la mama, alteraciones o deterioro músculo-esquelético, la depresión, la diabetes, enfermedades ginecológicas

diversas, cefaleas, infecciones virales, parasitarias, traqueobronquiales, ETS y urinarias, dermatitis y el abuso del alcohol y de las drogas.

La asistencia en la consulta implica, además de lo solicitado en el grupo de edad previo, la investigación acerca de posibles variantes de abuso sexual (incluido el acto de violación), violencia familiar, prácticas sexuales e incontinencia urinaria y fecal. La exploración física considera la talla y el peso, la tensión arterial, palpación de adenopatías en el cuello y el tamaño de la glándula tiroides; la enseñanza en la auto-exploración y exploración mamaria, al igual que de zonas linfoportadoras, palpación de abdomen para descartar visceromegalias o zonas dolorosas y examen ginecológico completo, sin omitir la exploración vagino-rectal y el estado de la piel. Los estudios recomendados son: citología cervical y colposcopia de vulva, vagina y cérvix; fórmula roja y examen general de orina; en pacientes de riesgo: niveles de glucosa en sangre, colesterol y perfil de lípidos; estudios para descartar alguna ETS, colonoscopia, perfil tiroideo, VIH bajo consentimiento informado, detección de tuberculosis, rubéola y hepatitis. Para mujeres sexualmente activas en riesgo, se aconseja contracepción y prevención del embarazo con otras alternativas, práctica sexual segura para evitar contagio con VIH y ETS con métodos de barrera y la aplicación profiláctica de antivirales cuando exista contacto sexual con personas VIH positivos o de alto riesgo (drogadictos, homosexuales, etc.). Se recomienda igualmente la higiene, dieta y ejercicio, con un aporte extra de ácido fólico y calcio.

Una evaluación general de las relaciones interpersonales, el ámbito y la satisfacción en el trabajo, el estilo de vida, el estrés y las alteraciones del sueño de la mujer nos puede llevar a detectar algún desorden emocional, y es ahí donde debemos apoyarnos en una especialidad afín a estos trastornos. Otros padecimientos como cardiovasculares, diabetes mellitus, historia familiar de padecimientos oncológicos, luéticos, dislipidemias, obesidad, intentos de suicidio, abuso de las drogas y el alcohol deben ser tratados por un profesional de la especialidad.

Las inmunizaciones recomendadas en este grupo de edad son respecto al tétanos, la difteria, la rubéola, las hepatitis A y B, la influenza, el pneumococo y, últimamente, se recomienda la aplicación de la vacuna del VPH a mujeres con detección de virus del papiloma humano nega-

tivo, ya sea la bivalente o la tetravalente mencionadas más arriba, mismas que han mostrado ser bien toleradas. Como se dijo, se aplican en tres dosis y la duración de la protección, aunque no está bien definida, se calcula que es de cinco años.

### *Entre 40 y 64 años*

En este grupo las causas principales de muerte son: el cáncer, enfermedades del corazón, enfermedades cerebrovasculares y la diabetes mellitus. La morbilidad incluye artritis, osteoartritis, alteración o deterioro ortopédico, síndrome del túnel carpiano, migraña, estrés, depresión, diabetes, enfermedades infecciosas virales, enfermedades parasitarias, influenza, trastornos de la estática pélvica, padecimientos urinarios, traqueobronquiales, obesidad, sedentarismo, incontinencia urinaria, enfermedades otorrinolaringológicas y el abuso del alcohol y el tabaco.

En la asistencia médica, debe consignarse en la historia clínica la razón de la consulta e inquirir por el estado de salud en general, y no sólo por la afección que motiva la consulta, así como por la dieta y los complementos nutricionales, la actividad física, si hay abuso o negligencia de familiares cercanos, las prácticas sexuales y el abuso de alcohol o drogas. Igualmente debe anotarse el peso, la talla y el estado de la tensión arterial, así como el estado de la cavidad oral. Debe hacerse una revisión de cabeza, cuello y zonas linfoportadoras, tiroides, mamas, abdomen y pelvis, sin omitir el tacto rectal (en pacientes de 50 o más años). El estado de la piel de la vulva debe ser revisado mediante colposcopia, al igual que el de la vagina y del cérvix. Los exámenes recomendados son: citología cervical, mastografía cada dos años después de los 40 y anual después de los 50, colesterol y perfil de lípidos, sangre oculta en heces (a mujeres mayores de 50 años), rectosigmoidoscopia y glucosa en la sangre cada dos años después de cumplidos los 40. En grupos de alto riesgo debe solicitarse, además, una citometría hemática completa, examen general de orina, colonoscopia, pruebas de detección de ETS, vacuna contra la hepatitis B, tuberculosis y hormonas

tiroideas, ultrasonido pélvico y determinación de CA 125 para la detección del cáncer de ovario.

La evaluación de la función sexual es importante tanto en la mujer como en su pareja. Y deben presentársele las opciones contraceptivas, ya que cada vez más mujeres se embarazan a edades mayores. La higiene corporal y el estado bucal, la dieta, el ejercicio y el suplemento con ácido fólico y calcio son normas que no deben pasarse por alto. Debe investigarse asimismo acerca de las relaciones familiares, la posible violencia doméstica, los niveles de satisfacción en las labores que desempeña y la calidad del sueño. Las patologías que no están relacionadas con la esfera ginecológica, como la hipertensión, la obesidad, la hipercolesterolemia y la diabetes mellitus deben ser tratadas por las especialidades afines. Debemos hacer mención sobre la importancia de la autoexploración mamaria, la discreción en la exposición a rayos ultravioleta y la restricción o el abandono del alcohol o las drogas. Debe ponerse especial atención, por parte del círculo familiar, para detectar la depresión o tendencias al suicidio por parte de la gente de mayor edad.

La terapia hormonal de reemplazo (THR) es un tema controvertido; a partir del estudio de Women's Health Initiative (WHI) publicado en la revista *JAMA*, se dio a conocer que el uso de estrógenos y progestágenos combinados como THR generó un discreto aumento en cardiopatías, cáncer de mama y tromboembolismo, y una disminución en el cáncer colorrectal, cáncer de endometrio y fracturas de cadera. Por lo anterior, y realizando un minucioso estudio del reporte WHI, el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recomienda que la indicación de la THR debe individualizarse tomando como base los factores de riesgo y las condiciones específicas de cada paciente, pues la terapia hormonal puede provocar agravamiento o beneficios. La indicación a corto plazo de la THR en el caso de síntomas menopáusicos parece ser razonable para las mujeres, pues los beneficios de su indicación parecen sobrepasar a los riesgos.

En conclusión respecto a este último tema, la decisión del uso de la THR debe ser una decisión personal, individualizada, que se toma luego de consultas entre la mujer y su médico y tomando en cuenta los

beneficios y los riesgos individuales derivados de su uso. En mujeres de riesgo, deben contemplarse tratamientos alternativos.

*De 65 o más años*

Las principales causas de mortalidad en este grupo son el cáncer, las enfermedades del corazón y las enfermedades pulmonares obstructivas. Las causas de morbilidad son la incontinencia urinaria, la diabetes, deformidades ortopédicas, enfermedades cardiovasculares, el deterioro de la audición y de la visión, demencia senil, depresión, enfermedades de la tiroides, influenza, vértigo e infecciones otorrinolaringológicas. En el ámbito ginecológico, pueden presentarse principalmente la osteoporosis, atrofia vaginal senil y alteraciones de la estática pélvica.

En la historia clínica, además de consignar el motivo de visita, debe inquirirse sobre su salud en general, dieta, actividad física, uso de medicamentos, drogas o alcohol, prácticas sexuales e incontinencia urinaria y fecal. Debe realizarse un examen físico minucioso de tórax, abdomen, pelvis con tacto rectal y recto-vaginal, piel de genitales tratando de detectar cambios de coloración o úlceras. Los estudios de apoyo diagnóstico son: la citología cervical, el examen general de orina, química sanguínea, colesterol y perfil lipídico, mastografía, sangre oculta en heces, rectosigmoidoscopia y densitometría ósea. En mujeres de alto riesgo, la detección de ETS, colonoscopia, hepatitis, tuberculosis, perfil tiroideo y VIH bajo consentimiento informado. Debe prescribirse la higiene general y bucal y el ejercicio adecuado según la edad. Deben atenderse estados de estrés y/o depresión tan pronto sean detectados. La hipertensión arterial, dislipidemias, obesidad y la diabetes mellitus deben ser manejados por especialistas en cada área. Las recomendaciones sobre la autoexploración mamaria, la protección de la piel contra los rayos solares y la THR se deben platicar con la paciente (de preferencia acompañada de un familiar) para dejar en claro las indicaciones y los efectos posteriores.

Las inmunizaciones sugeridas contemplan a la difteria, el tétanos, la influenza estacional y el H1N1, pneumococo y, en grupos de riesgo, la hepatitis A y B y la varicela.

Las indicaciones para la detección precoz de los diferentes tipos de cánceres ginecológicos se describen en los respectivos capítulos de este libro. Se agrega además a las ETS como causa de enfermedades agudas y/o crónicas, infertilidad, muerte, y como factor de riesgo para el desarrollo del cáncer genital femenino; su conocimiento, detección y tratamiento oportunos deben ser parte importante del cuidado de la salud de las pacientes, ya que causan graves consecuencias clínicas, sociales, económicas y psicológicas para millones de mujeres.

## **Bibliografía**

- BAJO ARENAS, J. M., J. M. Lailla Vicens y J. Xercavins Montosa. *Fundamentos de ginecología*. 1a ed., Editorial Médica Panamericana, Madrid, 2013.
- CORONEL BRIZIO, P. G. y P. Coronel Pérez. *Ginecología oncológica*. 1a ed., Universidad Veracruzana, Xalapa, 2005.
- HOFFMAN, L. B. *et al.* *Ginecología*. 2a ed., McGraw-Hill, México, 2014.
- TESTA, R. *Ginecología: fundamentos para la práctica clínica*. 1a ed., Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 2011.
- TOZZINI, I. R. *et al.* *Ginecología*. 2a ed., Corpus, Buenos Aires, 2011.
- PROVENZANO, S., D. Lange y Silvio Tatti. *Manual de ginecología*. Corpus, Rosario, Argentina, 2006.

## 19. HISTORIA CLÍNICA EN GINECOLOGÍA

Una de las principales prácticas que el ginecólogo debe desarrollar y dominar ampliamente es la realización de la historia clínica ginecológica, que es de gran importancia pues nos permite establecer el vínculo inicial necesario para la futura relación médico-paciente y salud-enfermedad. El médico deberá conseguir la confianza de la mujer, compartiendo sus temores y sentimientos, siempre tratando de mantener la armonía y nunca prejuzgando los síntomas de la enferma.

En la primera consulta se deberá efectuar una anamnesis completa, una exploración física general e indicar las pruebas de laboratorio y gabinete que se crean necesarias para conformar una impresión diagnóstica. Lo anteriormente apuntado se debe seguir según la Norma Oficial Mexicana del Expediente Clínico, que es un documento de invaluable ayuda tanto médica como legal, de uso obligatorio tanto en el ámbito público como en el privado.

Como se planteaba en el capítulo anterior, el ginecólogo no debe aceptar que el cuidado general de las pacientes sea realizado por otros médicos sino que debe asumir el papel de médico principal, solicitando los apoyos necesarios de otros colegas para la atención integral de la paciente.

### **Historia clínica**

Esta debe realizarse en forma discreta, amable, abierta al diálogo y pausada, evitando dejar en la paciente la impresión de no estamos su-

ficientemente atentos a su caso. En el interrogatorio es posible detectar padecimientos como una depresión y otras enfermedades psíquicas; debe ponerse especial cuidado en síntomas como tristeza, nostalgia, irritabilidad, fatiga y otros, que acompañan a diferentes procesos ginecológicos como la dismenorrea, la tensión premenstrual, etcétera.

Esta historia deberá contener información básica sobre los siguientes datos:

Debe consignarse la edad, que deberá clasificarse según el grupo al que pertenece, como se anotó en el capítulo anterior: niñez, juventud, madurez, etcétera.

Deben registrarse los antecedentes clínicos de los familiares más cercanos como diabetes, alteraciones genéticas y, en especial, el cáncer ginecológico. Deben también anotarse las intervenciones quirúrgicas previas de la paciente y, si es el caso, asentar si se presentó alguna alteración o complicación en el trasoperatorio o posoperatorio. Otros elementos a considerar son las alteraciones psicológicas, la ingesta de fármacos prohibidos, problemas de drogadicción y otros.

Respecto al historial sexual debe indagarse respecto al grado de satisfacción en las relaciones sexuales, la frecuencia con que se mantienen éstas, qué problemas se presentan con la pareja sexual y si se emplea algún método anticonceptivo.

En el registro de la historia obstétrica se investiga por el número de gestaciones, partos, legrados, cesáreas y, en su caso, si tuvieron un puerperio normal o patológico, qué complicaciones se presentaron, si nacieron vivos o muertos los productos, la edad gestacional, el sexo, la talla y el peso del bebé y, dado el caso, debe consignarse si alguna alteración física fue detectada, así como el resultado del Apgar y el tiempo de lactancia.

La historia menstrual es básica en la detección de enfermedades, por lo que debe ponerse mucha atención en lo siguiente: a qué edad se tuvo la menarquia (su primera menstruación), la duración del ciclo menstrual, la duración e intensidad en cada una de las menstruaciones y si existe dolor premenstrual o durante la menstruación (dismenorrea).

Después se registrará la edad de la telarquia (aparición de las glándulas mamarias) y la adrenarquia (también llamada pubarquia o apa-

rición del vello en pubis). En México, el término medio de inicio de la menstruación es entre 12 y 13 años de edad y puede tardar hasta dos años en presentar ciclos regulares.

Por otro lado, puede darse el caso de amenorrea primaria, es decir, la ausencia de menstruación en edad menstrual (lo cual puede tener causales anatómicas como, por ejemplo, el himen imperforado) y la amenorrea secundaria, es decir, cese de la menstruación después de 6 meses de tener ciclos menstruales regulares (un ejemplo sería el embarazo, que es una causa fisiológica). Los ciclos anormales transcurridos después de la los dos primeros años de la menarquia indican alteraciones funcionales o anatómicas del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

En la historia ginecológica es necesario consignar también tres cuestiones básicas: la hemorragia normalmente debe ser de 31 ml a 34 ml por ciclo; puede ser muy intensa, en cuyo caso se denomina hipermenorrea (mayor de 80 ml de sangrado), o muy escasa, lo cual se denomina hipomenorrea (menor a 10 ml). Esta información puede obtenerse (además de saberlo por el número de toallas sanitarias usadas) por medio de un hematocrito tomado antes y después de la menstruación; la diferencia de más un gramo de hemoglobina indicaría una hemorragia intensa. Otro indicador de este caso sería que el flujo menstrual no coagule; por tanto, la aparición de coágulos en el sangrado catamenial también señalaría que estamos ante una hemorragia intensa.

La duración normal del sangrado es de 2 a 7 días. El caso de una duración mayor es llamado polimenorrea y el de una duración menor de dos días, oligomenorrea. Al caso en que la paciente presenta una falta de menstruación de menos de 6 meses se le llama opsomenorrea, cuando se presentan casos frecuentes se le llama proiomenorrea y, como ya mencionamos, el cese por más de más de 6 meses se denomina amenorrea. La literatura estadounidense define la menorragia como aquel sangrado excesivo y prolongado que técnicamente es mayor de 80 ml por ciclo o periodos que duran más de 7 días, y la metrorragia describe un sangrado uterino escaso, a intervalos irregulares, por lo que la menometrorragia se refiere al sangrado abundante a intervalos irregulares. La nictomenorrea hace referencia al sangrado menstrual por aumento en el ritmo de eliminación más frecuente en la noche (nomen-

clatura de los trastornos menstruales debida al doctor Alfonso Álvarez Bravo). Otros síntomas importantes a los que debe atenderse son el dolor, el flujo y la leucorrea.

Ahora bien, como hemos mencionado antes, pueden presentarse alteraciones conjuntas de varias de las formas de anomalía antes mencionadas. Por ejemplo, la combinación de una hipermenorrea (menstruación abundante) con una menstruación de larga duración (más de 7 días) se conoce con el nombre de hiperpolimenorrea. Aquí, las características del flujo menstrual en relación a su aspecto son: sangre oscura, sin coágulos, acompañada de moco cervical; el olor peculiar de este flujo menstrual se debe a la descomposición de los elementos sanguíneos, glándulas cebáceas, etcétera.

Volviendo a los síntomas generales, anotemos que el dolor durante la menstruación causa una molestia de relativamente baja intensidad en alrededor de 50% de las mujeres. Sin embargo, existe un reducido grupo de mujeres, que oscila entre 5% y 10%, que presenta dolor intenso (dismenorrea), lo que puede derivar incluso en la imposibilidad de trabajar, y que suele acompañarse de otros síntomas importantes como náuseas, vómitos y dolor pélvico.

Normalmente el dolor es suave antes de la menstruación y desaparece entre el primer día y el segundo. En el caso de que persista dicho dolor durante toda la menstruación, debe considerarse la posibilidad de alguna alteración orgánica que dificulte la salida del sangrado. Si el dolor inicia con la menstruación misma y perdura durante toda ella debe pensarse en una endometriosis. La localización de esta molestia es común en el hipogastrio y suele ser de tipo cólico. Un dolor lateralizado o irradiado a la región lumbar, sacra o a las fosas iliacas nos indicará que existe alguna otra patología.

Numerosas mujeres experimentan en la fase progestacional del ciclo menstrual una serie de síntomas como turgencia mamaria, dolor mamario, distensión abdominal, meteorismo, aumento de peso, irritabilidad y cefalea; este grupo de signos y síntomas por lo regular se conoce como tensión premenstrual, y puede ser de leve a severo (patológico).

No hay un dolor característico de las patologías ginecológicas; su localización, forma y presentación pueden coincidir con otras patolo-

gías no ginecológicas como apendicitis, cólico renal, sigmoiditis, tiflitis, etc. Así, podemos suponer que un dolor en el hipogastrio que se asocie a urgencia urinaria nos indicará una cistitis. Debemos tomar en cuenta que el dolor debe distinguirse según su localización (hipogastrio, mesogastrio, epigastrio, flancos, etc.) para detectar enfermedades que suelen ser no ginecológicas en su inicio; por eso es tan importante realizar un buen interrogatorio en cuanto al inicio de los signos y síntomas (irradiación dolorosa, características de intensidad, existencia de dolor continuo o de tipo cólico).

La leucorrea (excepto en el embarazo, la menstruación y la ovulación) son las secreciones vaginales y cervicales que permanentemente mantienen lubricado el canal genital inferior y no llegan a salir a los genitales externos; cuando esto pasa y la paciente nos dice que mancha su ropa interior o presenta síntomas extraños en los genitales externos debido a este flujo lo llamamos leucorrea. La cantidad normal del flujo no es exactamente determinada, por lo que es muy importante lo que nos trata de explicar la paciente. Se preguntará por el número de toallas sanitarias empleadas y de qué tipo son, así como por las características del flujo o leucorrea (si es transparente, blanco, amarillo, con sangre, grisáceo, etc.) y cuándo aparece en relación con el ciclo menstrual; su olor, prurito, escozor, etcétera. En su análisis es importante disponer de un microscopio con aumentos de 10x y 100x para el examen directo en fresco o mezclado con gotas de suero o hidróxido de potasio (presenta un olor a pescado, característico de la *Gardnerella vaginalis*). Por último, se interrogará por otros síntomas de órganos continuos o que tienen relación con los padecimientos ginecológicos, como síntomas urinarios, digestivos, rectales, del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, de la glándula tiroides, de la suprarrenal, etcétera.

## Exploración física

En la primera consulta siempre habrá de realizarse una exploración física completa, así como en cada consulta anual de control, especialmente si el ginecólogo es el médico principal que atiende a la paciente.

Con esta exploración podemos obtener información valiosa sobre la paciente y explicarle algunos factores que debe conocer acerca de su cuerpo. Es indispensable contar con una asistente que acompañe al ginecólogo en todo el proceso de la exploración, y que asista a la paciente cuando deba desnudarse completamente (un falso o extremo pudor podría causar problemas que deben prevenirse. La asistente cubrirá oportunamente a la paciente con una bata y una sábana). Es importante que ésta se encuentre cómoda, en un ambiente cordial y agradable. Las preguntas que deban hacerse en caso necesario deben ser cortas y directas, con lo que se propicia la tranquilidad requerida en la paciente.

Esta exploración se inicia por una evaluación del aspecto general (confrontación de la edad cronológica con la aparente, notar si se presentan rasgos de ansiedad, miedo o excesiva tensión, así como el grado de cooperación) y del estado de la paciente. Se deberá registrar el peso, la talla y la presión arterial. Debe examinarse el cráneo buscando traumatismos antiguos o malformaciones. Se hará también un examen de ojos (fondo de ojo una vez al año), oídos, nariz y garganta; debe observarse si se presenta vello en el labio superior o barba que nos pudiera indicar actividad androgénica; debe realizarse palpación de tiroides y de cuello buscando adenopatías supraclaviculares y auriculares posteriores.

En cuanto al tórax, debe observarse cualquier asimetría del movimiento del diafragma, percutiendo las áreas de importancia y auscultando sonidos respiratorios bilaterales y el área cardiaca, que incluye pulsos carotídeos, axilares, percusión y auscultación de ruidos cardiacos, ritmo e intensidad.

En este momento se realiza la revisión de las mamas. La paciente debe estar sentada frente al explorador. Se inspeccionan las mamas, primero con los brazos de la paciente a los lados y posteriormente levantados por arriba de la cabeza. Debe observarse aquí simetría, contorno, hundimientos, estado de la superficie, tamaño, retracción de los pezones o secreción. A continuación se palpan las regiones supraclaviculares y axilares, sosteniendo el brazo derecho completamente relajado de la paciente con el izquierdo del médico y viceversa, tratando de buscar adenopatías o nódulos. Después de esto se coloca en posición de decúbito supino, en la cual la paciente debe estar muy relajada y con

los hombros elevados mediante una pequeña almohadilla. Se emplean los pulpejos y la parte plana de los dedos presionando suavemente los cuatro cuadrantes de la mama. Deben también deslizarse los dedos en sentido vertical, de la clavícula hacia el pliegue inframamario y de éste a la clavícula; otra forma de hacerlo es en forma semicircular, de afuera hacia adentro, terminando en el pezón. Se aconseja que la paciente misma quien exprima éste para valorar si hay secreción y, si es el caso, tomar una citología en ese momento para enviarla al patólogo. En el capítulo correspondiente se ampliará este tema de la exploración y la autoexploración mamaria.

En cuanto a la exploración abdominal, ésta debe sistematizarse para evitar obviar algunos pasos importantes. Los pasos son los siguientes:

**Inspección:** Valorar la simetría del abdomen; registrar la existencia de cicatrices, protuberancias o decoloración en la piel, estrías que sugieren embarazos previos o hiperactividad de la glándula suprarrenal, implantación y cantidad del vello, que en el monte de Venus ha de ser triangular de base superior.

**Palpación:** El abdomen debe palparse buscando visceromegalias en hígado (dolor subcostal derecho, signo de Murphy), bazo, riñones y útero así como masas anexas en el abdomen (tumores retroperitoneales, de colon, etc.). Un procedimiento en la palpación que permite sugerir la existencia de líquido de ascitis o hemoperitoneo es el signo de la oleada. La rigidez abdominal nos puede indicar la contracción de los músculos, asociada a una irritación peritoneal, y puede presentarse hemoperitoneo o líquido purulento y nos indicaría un abdomen agudo. Si hay dolor súbito durante la descompresión abdominal en la palpación media y profunda, también podría tratarse de un abdomen agudo (irritación peritoneal). No debemos olvidar que una palpación profunda y brusca puede provocar dolor aun en pacientes sanos, por lo que la presión abdominal de inicio debe ser suave, para realizar posteriormente la descompresión. Debe buscarse el o los puntos en donde se siente más dolor en los diferentes cuadrantes abdominales, iniciando por el más alejado del lugar referido por el paciente.

**Percusión:** nos permite distinguir la presencia de líquido en las masas o en los órganos sólidos.

**Auscultación:** Debe ser posible oír los ruidos intestinales, ya que la disminución o ausencia de ellos puede indicar un íleo producido por irritación peritoneal intestinal y un aumento haría pensar en una irritación intrínseca del mismo o una obstrucción parcial o completa (peristalsis de lucha).

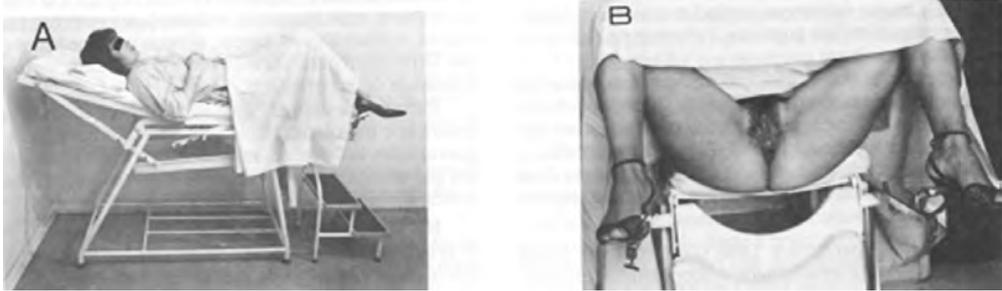
Nunca debe omitirse palpar las zonas linfoportadoras, como las ingles, y valorar la presencia de adenopatías o hernias; deben considerarse también los pulsos femorales en el triángulo de Scarpa y valorar su amplitud y sincronía. En las extremidades inferiores debemos descartar venas varicosas, edemas y otras lesiones. El dolor venoso profundo en la parte posterior de la pierna, a nivel de los gemelos y en posición extendida (signos de Homans), puede evidenciar várices profundas. Los pulsos pedios en la región dorsal del pie constituyen un buen modo de valorar la circulación arterial de las extremidades inferiores.

**Exploración pélvica:** En la exploración física general no importa que la pélvica se lleve a cabo después que las otras. Sin embargo, algunos autores refieren que, en la consulta de rutina, la primera exploración que se debe efectuar es la pélvica o ginecológica, complementándola con las de otras regiones, si son el caso para un buen diagnóstico.

En esta exploración la colocación de la paciente es de excepcional importancia ya que debe estar en decúbito supino sobre la mesa de exploración, con las piernas apoyadas en los estribos lo más cómodamente posible, sin descuidar que la paciente debe orinar antes de esta exploración. Debe también mantener los glúteos lo más cerca del borde de la mesa de modo que se faciliten las maniobras a realizar y relajar los músculos abdominales (posición ginecológica). En las enfermas seniles no es fácil adoptar esta posición. Cubrir las piernas de la mujer con una sábana le dará relajamiento y confianza, además de que el médico deberá explicarle detalladamente el propósito de la exploración para obtener su consentimiento (véase la imagen 1).

**Inspección:** Debe iniciarse a partir del monte de Venus, donde se revisará la implantación del vello o pelo pubiano, su distribución (ginecoide o androide), áreas de alopecia y la posible presencia de piojos (pediculosis). Debe inspeccionarse posteriormente la piel del perineo, observando si hay cicatrices obstétricas o de cirugía perineal, eritema,

escoriaciones, zonas de equimosis, vesículas, úlceras, pústulas, cambios de pigmentación (un ejemplo sería un nevo o un melanoma) y verrugas.



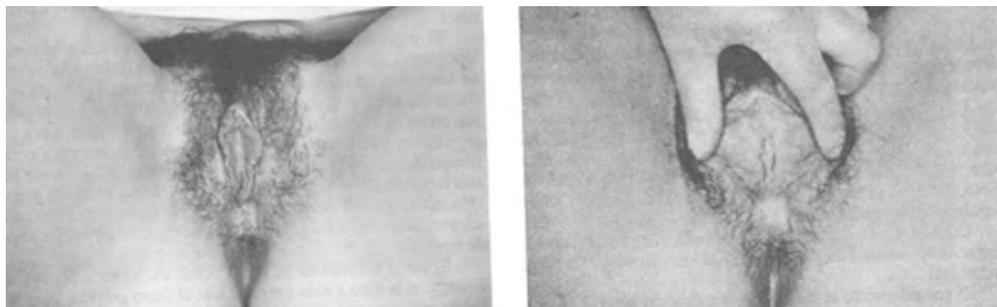
**Imagen 1.** Posición ginecológica

Sistematizar la exploración contribuirá a no omitir ninguna estructura específica del perineo, así que debe evaluarse su tamaño, estructura y forma.

Los labios mayores son dos repliegues cutáneos unidos por arriba y haciendo cuerpo con el monte de Venus y por abajo con la horquilla. Su cara externa está cubierta de pelo y la interna es mucosa. En esta zona debe buscarse laceraciones, úlceras o traumatismos que sugieran violencia sexual u otras irregularidades. Los labios menores son dos y se encuentran por adentro de los mayores; éstos los cubren regularmente en la mujer adulta, no así en la niña ni en la vejez. Tienen dos caras mucosas y en la parte superior forman el capuchón del clítoris; en la inferior se unen por dentro de los labios mayores. Aquí también debemos vigilar si hay alteraciones en su superficie y estructura. Posteriormente se valora el introito, verificando si el himen está intacto y su forma (puede ser imperforado, lo cual podría causar amenorrea secundaria). Deben observarse las carúnculas himenales, lo que nos indicaría que ya ha habido relaciones sexuales; incluso, si están desgarradas, nos referirían un coito reciente.

Se revisará también el cuerpo perineal, que es la zona posterior de los labios, donde los músculos del perineo superficial se unen. Esta zona central es la que da soporte al perineo y se sitúa entre la vagina y el recto. Posteriormente se explora la zona perianal, que está entre la vagina y

el recto, para revisar la probable presencia de hemorroides, desgarros, incontinencia fecal, verrugas, laceraciones, etcétera (véase la imagen 2).



**Imagen 2.** Exploración del periné

Palpación: El primer paso sería inspeccionar la uretra, registrar su longitud; debe ser comprimida de adentro hacia fuera con el dedo medio en busca de secreciones anormales (glándulas de Skene); esto se logra separando los labios mayores con el primero y quinto dedo de la mano para exponerla por completo. Para detectar el crecimiento anormal de las glándulas de Bartholín se coloca el dedo índice en el tercio inferior o posterior de los labios mayores, por dentro, y el dedo pulgar por fuera, y debe de efectuarse a cada lado. Por lo regular no son mayores a 1 cm de diámetro y no debe doler en la palpación.

Ya separados los labios con los dedos de la mano, se debe observar el introito para ver si no hay rectocele o cistocele con la protusión de la mucosa vaginal anterior o posterior; en caso de descenso uterino se puede palpar cerca del introito e, incluso, verlo si es importante este prolapso (se muestran mejor estas alteraciones si se le pide a la paciente que ejerza presión intrabdominal fuerte). La exploración con la mano en la vagina se realiza introduciendo el dedo índice y el medio hasta que la arcada púbica quede en contacto con el repliegue del dedo pulgar; ahí se valorarán los fondos de sacos anterior, posterior o de Douglas, los laterales y la posición y dimensiones del cuello uterino (no olvidar que la vejiga debe estar vacía).

La exploración con espéculo se efectúa después de la palpación vaginal. Este espéculo por lo general es del tipo de Graves y tiene diferentes tamaños. Se debe introducir en forma perpendicular a la línea media de la vulva, entreabriendo los labios mayores como ya fue explicado, e introducirlo en la misma forma hasta la parte media de la vagina aproximadamente, para después rotarlo, de modo que sus valvas queden en posición horizontal, para ir abriéndolas de modo que al llegar al fondo se esponga en su totalidad el cuello uterino sin lacerar su epitelio para que no sangre (véase la imagen 3). En casos de resequeadad vaginal se puede lubricar con un poco de solución salina. En el caso de que la intención sea la toma de una citología vaginal (Papanicolaou), este procedimiento se debe hacer antes de realizar cualquier exploración vaginal, para no alterar la muestra.



**Imagen 3.** Forma de colocar el espejo vaginal

Citología vaginal (Papanicolaou): Esta consiste en la toma de las células exfoliadas procedentes de la unión escamocolumnar. Se realiza mediante una espátula de plástico (Ayre) o de madera y un hisopo. Primero se pasa la espátula y se gira 360 grados por el orificio cervical externo, en la zona de transformación, y se coloca en un portaobjetos, haciendo un extendido vertical a lo largo de la laminilla; posteriormente se introduce el hisopo en el orificio cervical interno y se da cuidadosamente (para no causar sangrado que dañe el producto de la citología) una vuelta de 360 grados, y se extiende de la misma forma,

verticalmente en la laminilla y después se fija en alcohol de 95° (de preferencia) o aerosol para fijar laminillas. De esta prueba hablaremos más adelante.

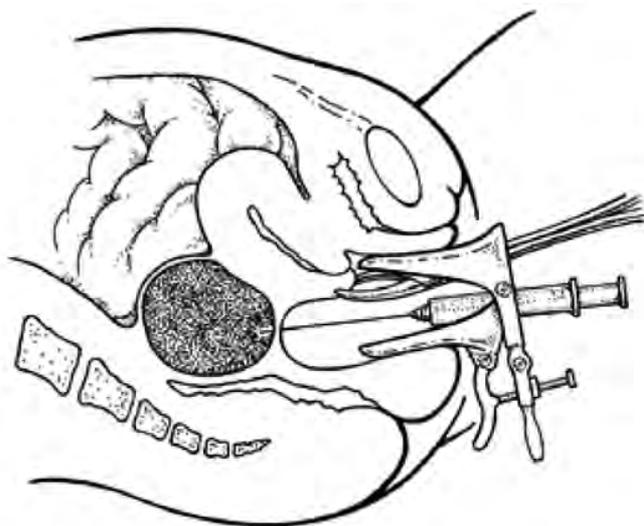
**Histerometría:** Consiste en una fina varilla metálica de 3 mm de diámetro, maleable, que acaba en punta roma, para causar el menor daño posible al introducirla por el canal cervical; debe colocarse antes el espejo vaginal y ver completamente el cuello del útero. Con unas pinzas de Pozzi se debe fijar el cuello para introducir el histerómetro y así poder medir el fondo de la cavidad uterina. De máxima importancia es realizar una exploración bimanual (dedos índice y medio y la otra mano por arriba del pubis) antes de efectuar la histerometría, para darnos una idea del tamaño, posición uterina, tamaño y colocación de los anexos, ya que con este instrumento (histerómetro) podemos perforar las paredes uterinas sin percatarnos de ello. Se utiliza principalmente para medir el largo del útero (véase la imagen 4).



**Imagen 4.** Exploración bimanual

Biopsia y legrado endocervical: La biopsia del cuello uterino, la vagina, la vulva, etc., se utiliza para tomar una pequeña parte de tejido que macroscópicamente hemos valorado como anormal y la enviamos al estudio histopatológico para el diagnóstico definitivo. El legrado endocervical es utilizado para descartar patología del endocérvix uterino, que está fuera de nuestra visión (la muestra se envía al patólogo para su estudio definitivo).

Punción del fondo de saco de Douglas (culdocentesis): Como ya describimos en el capítulo de anatomía, este saco es la parte con más declive del peritoneo y está en estrecha relación con el fondo del saco vaginal posterior. Esta punción se realiza con una aguja hasta llegar al espacio de Douglas, en la cavidad peritoneal, y se aspira, previa colocación de un espejo vaginal y ayudándose con una pinza de Pozzi para traccionar el labio posterior del cuello uterino y tener más campo de acción. Se utiliza principalmente cuando hay sospecha de embarazo ectópico (la sangre extraída no coagula), procesos inflamatorios y líquido de ascitis (véase la imagen 5).



**Imagen 5.** Culdocentesis

Actualmente la ecosonografía ha desplazado a esta técnica, ya que no está libre de riesgos, y es de suma importancia efectuar una exploración bimanual para corroborar el tamaño y la forma uterina, así como descartar otro tumor no identificado anteriormente antes de efectuar la punción.

En la mujer con himen intacto la exploración debe ser recto-abdominal y para valorar el tabique recto-vaginal se introduce el dedo medio en el recto y el índice en vagina. Se utiliza para valorar invasión de procesos neoplásicos principalmente. El tacto rectal es un procedimiento que nunca debemos omitir en la exploración ginecológica, ya que es factible que podamos tocar el cáncer del recto, además de poder valorar los parametrios en procesos neoplásicos malignos ginecológicos. Otro procedimiento, aunque poco utilizado, es la colpotomía, que se utiliza para drenar abscesos por vía vaginal.

Colposcopia: Es una técnica de exploración con un aparato llamado colposcopio, el cual emplea un microscopio de luz directa a pequeños aumentos (de 3x a 100x) y sirve para valorar zonas sospechosas, principalmente de cuello uterino, vagina y vulva, aunque también se emplea en la exploración del pene (penoscopia). Con ayuda del ácido acético para clarificar las secreciones previa colocación de un espejo vaginal, podemos tomar biopsias en lugares sospechosos que no se pueden ver a simple vista, como las neoplasias intraepiteliales o los inicios de un cáncer del tracto genital inferior. Así puede ofrecerse a la paciente tratamientos adecuados, principalmente cuando la citología ha detectado alteraciones premalignas.

Ecografía: Nos permite identificar muchos trastornos y anomalías del aparato genital con mayor precisión que la exploración física, ya sea por vía abdominal o por vía vaginal. También nos permite la diferenciación de tumores sólidos o quísticos. Con la variedad Doppler vascular se distinguen neoplasias malignas y su utilidad en la valoración del grosor endometrial es invaluable, por la información que brinda al clínico, para saber si existe una probable patología. Esto debe ser realizado por un especialista.

TC y RM: Se utilizan fundamentalmente para valorar la extensión de los procesos malignos ginecológicos. Son caros pero deben utilizarse ante cualquier sospecha de extensión de la enfermedad. (Un recurso

importante es el PET-SCAN que se utiliza en la mayoría de ocasiones para diagnosticar la extensión de un tumor maligno o benigno para la patología de escaso acceso para otros equipos.)

**Laparoscopia:** Es la inspección de la cavidad abdomino-pélvica mediante un laparoscopio de fibra óptica, introducido bajo anestesia a través de una pequeña incisión realizada por lo regular abajo del ombligo. Suministra información de alteraciones anatómicas de los órganos internos. Indica el embarazo ectópico, endometriosis, dolor pélvico crónico, etcétera.

**Histeroscopia:** Consiste en valorar la cavidad uterina mediante un aparato óptico; se puede tomar muestras para ser enviadas a patología. En el caso de sangrados uterinos se puede efectuar, en pacientes seleccionados, la ablación del endometrio, para descartar alguna enfermedad premaligna o maligna y para ver alteraciones uterinas anatómicas.

**Histerosalpingografía:** Esta exploración radiológica se realiza en mujeres estériles o con sospecha de malformación uterina. Se inyecta a través del cuello uterino un medio de contraste radio y se observa su trayectoria hasta la salida de las trompas uterinas o trompas de Falopio. Esta prueba, cuando está bien indicada y realizada, es capaz de ofrecer mucha información. Finalmente, un resumen de la historia clínica lo encontraremos en el siguiente listado:

1. Observación de síntomas no verbales (*habitus exterior*)
2. Principal motivo de la consulta
3. Historia ginecológica
  - Telarca, pubarca, menarca, FUM, ritmo, dismenorrea, etcétera
  - Historia de los embarazos
  - Detección de infecciones pélvicas y sistémicas
  - Procedimientos quirúrgicos previos pelviabdominales
  - Patología de vías urinarias
  - Sangrado transvaginal anormal
  - Vida sexual y grado de satisfacción
  - Anticoncepción utilizada
4. Enfermedades personales
  - Sistémicas

- Quirúrgicas  
Enfermedades que requirieron hospitalización
5. Toxicomanías, alergias y medicaciones  
Medicamentos actuales  
Alergias a medicamentos  
Consumo de tabaco, alcohol y drogas
  6. Problemas que alteren la coagulación
  7. Historia familiar  
Enfermedades crónico-degenerativas  
Malformaciones congénitas, retraso mental, abortos espontáneos
  8. Historia ocupacional y grado de satisfacción. Estrés psicológico
  9. Historia de la vida social y su facilidad de relacionarse
  10. Exploración física completa, poniendo especial atención en los sistemas orgánicos relacionados con la patología ginecológica.

## Bibliografía

- ARENAS, B. *Ultrasonografía en ginecología*. 1a ed., Marbán Libros, Madrid, 2002.
- BEREK, S. J. *Ginecología de Novak*. 15a ed., Lippincott Williams and Wilkins, Washington, 2013.
- BONILLA, F. y A. Pellicer. *Obstetricia, reproducción y ginecología básicas*. 1a ed., Editorial Médica Panamericana, Madrid, 2008.
- HOFFMAN, L. B. et al. *Williams. Ginecología*. 2a ed., McGraw-Hill, México, 2014.
- MISHELL, R. D., M. A. Stenchever y L. A. Herbst. *Tratado de ginecología*. 3a ed., Harcourt Brace, Madrid, 1999.
- TESTA, R. *Ginecología. Fundamentos para la práctica clínica*. 1a ed., Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 2011.
- TOWNSEND, M. C., D. Beauchamp, M. B. Evers y K. Mattox. *Sabinston tratado de cirugía*. 19a ed., Elsevier Saunders, España, 2015.
- TOZZINI, I. R. et al. *Ginecología*. 19a ed., Corpus, Buenos Aires, 2011.

## 20. ENDOMETRIOSIS Y ADENOMIOSIS

### **Endometriosis**

Se define como la presencia de tejido endometrial (glándulas y estroma) fuera del útero. Las partes del organismo que tienen el mayor porcentaje de implantación son las vísceras y el peritoneo pélvico, y su aspecto varía de unas pocas lesiones pequeñas en las vísceras de la pelvis hasta grandes quistes endometriósicos que distorsionan la anatomía del hueco pélvico, con extensas adherencias en intestino, vejiga y uréter. Se calcula que en Estados Unidos 7% de estas pacientes en edad reproductiva se asocia a esterilidad y dolor pélvico, que es el principal motivo de consulta de esta enfermedad.

Etiología. Hasta el momento se han propuesto innumerables teorías de la etiología de esta enfermedad, pero cuatro son las que pueden explicar la histogénesis de la endometriosis:

a) Trasplante ectópico del tejido endometrial, llamado teoría de Sampson, que consiste en que las células endometriales se siembran en la pelvis por una menstruación retrógrada o regurgitación tubárica durante la etapa menstrual. Este tipo de menstruación retrógrada aparece en un rango de 70 a 90% de las mujeres pero la mayoría no presentan endometriosis. La endometriosis se localiza con más frecuencia en porciones declives de la pelvis como el ovario, fondos de sacos anterior y posterior al útero, ligamentos del útero, cara posterior de útero y ligamento ancho.

b) La teoría de la metaplasia celómica se interpreta como la transformación del epitelio celómico en tejido endometrial, por lo que se ha propuesto el mecanismo de la endometriosis.

c) Teoría de la inducción, que es una extensión de la teoría de la metaplasia celómica, la cual propone que un factor bioquímico endógeno no bien definido puede inducir que las células peritoneales indiferenciadas se conviertan en tejido endometrial.

d) Teoría de la diseminación hematógena y/o linfática. Esta explicaría los implantes de endometriosis en pulmones y cerebro.

Entre algunos factores de riesgo se considera el que la mujer tenga (o haya tenido) un familiar de primer grado con este padecimiento, lo que la convierte en siete veces más propensa, dada lo que se llama la herencia multifactorial. También se ha observado una relación entre endometriosis y el lupus eritematoso sistémico, los nevus displásicos y los melanomas de mujeres en edad reproductiva. Se habla de mutaciones, la genética de los esteroides, aneuploidias y pérdida de la heterogocidad. Pero hacen falta más estudios para apoyar estas relaciones.

Últimamente los factores inmunológicos e inflamatorios han tomado auge ya que, como vimos, la menstruación retrógrada es común, pero no todas estas mujeres desarrollan endometriosis. Por eso se piensa que el factor inmunológico debe estar alterado en mujeres con esta patología y se ha pensado que la endometriosis puede aparecer como resultado de la reducción del aclaramiento inmunológico de las células endometriales viables de la cavidad endometrial. Hay pruebas que sugieren que la endometriosis se asocia con un grado de inflamación peritoneal subclínica, mostrado por el aumento del volumen de líquido peritoneal, de la concentración de leucocitos y por el aumento de citocinas inflamatorias, de los factores de crecimiento y de las sustancias promotoras de la angiogénesis. Hay factores ambientales como los contaminantes potenciales de la salud reproductiva y la fertilidad, dirigido principalmente al papel potencial de las dioxinas.

Prevalencia. El mayor número de pacientes con endometriosis es en mujeres con edad reproductiva y se calcula que las pacientes con dolor pélvico o infertilidad tienen entre 20 y 40% de posibilidades de padecerla. Entre las mujeres asintomáticas intervenidas con cirugía tubaria por infertilidad la prevalencia de esta patología es de 3% a 40% aproximadamente.

Diagnóstico. Para realizar un buen diagnóstico, lo primero que procede es considerar la posibilidad de este padecimiento, so pena de que

pase desapercibido. En las mujeres con endometriosis que sufren infertilidad, dismenorrea, dispareunia profunda, dolor pélvico crónico, sobre todo durante la etapa menstrual, y que se agrava con el tiempo y puede durar todo el ciclo, debemos pensar en endometriosis hasta no demostrar lo contrario. Aunque no es la regla, puede ser que esta patología no presente ningún síntoma, aun estando avanzada la enfermedad. Se puede asociar a síntomas gastrointestinales importantes (dolor, náuseas, vómitos, sensación de plenitud, distensión abdominal) y se puede deber a las adherencias que llega a producir la endometriosis.

Algunos autores consideran que se debe tomar como una enfermedad crónica. En algunos grupos de pacientes con síntomas, se tiene la obligación de relacionar éstos con la calidad de vida, utilizando cuestionarios para este fin. Aunque un profesional de la especialidad de psiquiatría sería de invaluable ayuda.

**Dolor.** Una de las principales características del dolor (dismenorrea) es que aparece más o menos 10 años después del inicio de los ciclos menstruales, aun cuando no se haya presentado antes dolor. El dolor no se correlaciona con la extensión de la enfermedad y regularmente involucra al uréter, vejiga y dolor bajo, que irradia hacia la región sacra. Los mecanismos probables de este dolor de deben a la inflamación peritoneal local, la infiltración profunda que ocasionan las lesiones en los tejidos, la formación de adherencias, la fibrosis de estas adherencias y a la acumulación de sangre menstrual en los implantes endometriósicos, que provocan mayor dolor con el movimiento del cuerpo.

**Infertilidad.** Cuando la enfermedad está avanzada afecta a ambos ovarios y oviductos, lo que provoca las adherencias y poca movilidad tuboovárica, lo que dificulta en mucho la captura del ovocito; por lo tanto, se produce la subfertilidad o infertilidad. También se piensa que la presencia de endometriosis peritoneal se relaciona con la infertilidad debido a la inflamación peritoneal que produce. No hay evidencia contundente de que el aborto espontáneo se asocie con esta patología o que el tratamiento médico o quirúrgico de la endometriosis reduzca la tasa de aborto espontáneo.

**Alteraciones endocrinas.** Estas alteraciones son raras, pero se ha documentado la baja concentración de estradiol durante la fase preovulatoria y, consecuentemente, un desequilibrio de la LH.

Endometriosis extrapelviana. Con frecuencia asintomática, pero debe sospecharse en cefaleas de tipo migrañoso o en una tumoración palpable fuera de la pelvis. También puede causar compresión uretral con dolor, disuria y hematuria cíclicas. La extensión a los pulmones es rara pero se debe sospechar en neumotórax o hemotórax.

Exploración. La palpación bimanual en etapas avanzadas es difícil en los órganos pélvicos debido a las múltiples adherencias que hay en la cavidad pélvico-abdominal. Se pueden palpar los ligamentos utero-sacos con pequeños nódulos dolorosos y en ocasiones el fondo de saco se palpa ocupado y también doloroso, sobre todo en la etapa menstrual. El tabique rectovaginal es doloroso debido a la inflamación. Es pertinente solicitar el antígeno CA 125, que debe estar elevado más de 35 UI/ml. En casi todos los casos puede haber falsos positivos en la exploración clínica, por lo que es importante confirmar esta enfermedad mediante biopsia de las lesiones sospechosas, obtenida por laparoscopia.

Imagenología. En la histerosalpingografía hay defectos de llenado debido a compresión u oclusión tubaria por adherencias. La ecografía transvaginal o transrectal nos sirve para corroborar el crecimiento de los ovarios. Pueden utilizarse otras técnicas de imagenología como la TAC o RM, pero no es un recurso de primera elección. No existe ninguna prueba diagnóstica de la endometriosis, pero la determinación del CA 125 junto con la exploración y la imagenología aumenta la especificidad y sensibilidad del diagnóstico. Lo más importante que debemos tomar en cuenta es el diagnóstico confirmatorio histopatológico tomado por laparoscopia. Se utiliza el CA 125 más para predecir la recurrencia de la enfermedad posterior al tratamiento que como método diagnóstico.

Laparoscopia. Es un arma imprescindible para la toma de muestras y confirmación histológica de la endometriosis; en caso de duda diagnóstica se debe realizar este procedimiento, de mínima invasión y bajo costo. Las lesiones típicas son formaciones en quemadura de pólvora o los mencionados quistes de chocolate rojo oscuros, que al pasar el tiempo se pueden volver de color blanco nacarado o blanco opaco. Debemos considerar que cualquier nodulación intraperitoneal puede tratarse de una neoplasia maligna o de implantes, por lo que toda biopsia efectuada debe canalizarse a patología para su estudio. La confirmación

histológica se hace al encontrar glándulas y estroma de endometrio con o sin macrófagos cargados de hemosiderina, que son los criterios anatómopatológicos. Hay un tipo de endometriosis denominada mínima, que microscópicamente se define como la presencia de glándulas y estroma endometrial en el peritoneo pélvico macroscópicamente normal.

**Clasificación.** La Sociedad Americana de Fertilidad propuso una clasificación basada en un sistema de puntos para valorar la extensión de la enfermedad. Ha sufrido modificaciones a lo largo del tiempo. Presentamos, pues, la siguiente clasificación, que nos parece la más accesible (véase el cuadro 1.)

**Tratamiento.** Como toda terapia, debe individualizarse, teniendo en cuenta todos los problemas tanto clínicos como físicos en conjunto, incluyendo el impacto que ha causado la enfermedad y los efectos que puede tener el tratamiento sobre la calidad de vida del paciente.

**Prevención.** Hasta la fecha no hay evidencia contundente de alguna forma de prevención uniformemente satisfactoria. Se ha dicho que el ejercicio físico disminuye su incidencia, así como los anticonceptivos.

**Tratamiento quirúrgico.** Consiste principalmente en extirpar la mayor cantidad de implantes endometriósicos de la cavidad abdominopélvica, y en la liberación de adherencias. Generalmente rinde buenos resultados. La gran mayoría de pacientes se someten a la cirugía laparoscópica, ya que reduce los costes, la morbilidad y la recurrencia de adherencias. La laparotomía se reserva para los casos de estadios avanzados que no pueden ser operados por laparoscopia, y para aquellos en que no sea indispensable conservar la fertilidad.

**Endometriosis ovárica.** Con el uso de la laparoscopia o laparotomía pueden vaporizarse los quistes de endometrio y los pequeños (menos de 3 mm) se pueden aspirar. Los quistes en ovario de mayor tamaño se deben lavar, aspirar y vaporizar, tratando de despegar el mayor porcentaje de endometrio del ovario y conservando el tejido sano. La quistectomía ovárica en endometriomas de cuatro o más centímetros parece ser el método de elección para evitar la recurrencia.

**Adhesiolisis.** En la liberación de adherencias en la endometriosis hace falta la experiencia del cirujano, y el uso sistémico de fármacos es de vital importancia para evitar las adherencias posquirúrgicas.

**Cuadro 1.** Clasificación de endometriosis de la Sociedad Americana de Fertilidad

Nombre de la paciente.....		Fecha.....	
Etapa I (mínima)	1-5	Laparoscopia Laparotomía Fotografía	
Etapa II (leve)	6-15	Tratamiento recomendado.....	
Etapa III (moderada)	16-40	.....	
Etapa IV (severa)	> 40	.....	
Total.....		Pronóstico.....	
ENDOMETRIOSIS	< 1 cm	1-3 cm	> 3 cm
Superficial	1	2	4
Profunda	2	4	6
D Superficial	1	2	4
Profunda	4	6	20
I Superficial	1	2	4
Profunda	4	16	20
OBLITERACIÓN	Parcial		Completa
FONDO DE SACO POSTERIOR	4		40
ADHERENCIAS	Obstrucción < 1/3	Obstrucción 1-3 cm	Obstrucción > 3 cm
D Membranasas	1	2	4
Densas	4	8	16
I Membranasas	1	2	4
Densas	4	8	16
D Membranasas	1	2	4
Densas	4 *	8 *	16
I Membranasas	1	2	4
Densas	4 *	8 *	16
* Si el extremo fimbriado de la trompa de Falopio está completamente obstruido, cambie la asignación de puntaje a 16.			
Endometriosis adicional.....		Patología asociada.....	
.....		.....	

Tratamiento hormonal preoperatorio. Se sugiere administrar prequirúrgicamente tres meses de tratamiento para reducir la vascularización y el tamaño de los nódulos de endometriosis. No se ha demostrado a la fecha que realmente se faciliten las maniobras quirúrgicas después del tratamiento. En el despegamiento rectosigmoideo, rectovaginal profundo de una endometriosis grave, la resección quirúrgica es difícil y laboriosa, y puede traer complicaciones graves como la fístula.

Ooforectomía e hysterectomía. Son intervenciones radicales, las cuales se efectúan en endometriosis graves o en aquellas pacientes con paridad satisfecha. El resultado del tratamiento quirúrgico es el alivio de los síntomas, en una resección parcial, hasta en 50%, y en tratamientos con láser la supresión del dolor suele ser superior: hasta 80%. La infertilidad mejora cuando en la cirugía no se dejan implantes de endometrio o quistes mayores a los cuatro centímetros de diámetro. El éxito de la cirugía depende de la gravedad de la endometriosis. En contadas ocasiones se indica el tratamiento posquirúrgico con Danazol o agonistas de la GnRH puesto que no es tan efectivo como se pensaba anteriormente. Se dice que si a los dos años de la cirugía no se logra el embarazo deseado, prácticamente será imposible la gestación.

Dismenorrea. Con el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se manifestó una notable mejoría en comparación con el placebo. Otro analgésico, el paracetamol 650 mg más 65 mg de dextropropoxifeno, tres veces al día, fue más efectivo que el placebo. Si pensamos que la endometriosis es una enfermedad inflamatoria crónica, podemos decir que los antiinflamatorios serán efectivos en el tratamiento. Los antiinflamatorios no esteroideos son efectivos para reducir el dolor asociado a la endometriosis pero depende la escala del dolor y la extensión de la enfermedad.

Tratamiento hormonal. Se sabe que los estrógenos estimulan el crecimiento de esta enfermedad, por lo que el tratamiento se basa en la supresión de la síntesis de estrógenos para, de este modo, inducir la atrofia de los implantes endometriósicos ectópicos. La supresión ovárica durante seis meses reduce el dolor asociado a la endometriosis. Los anticonceptivos orales: danazol, gestrinona, acetato de medroxiprogesterona y los agonistas de la GnRH tienen la misma efectividad, pero hay

diferencia en precios y en los efectos secundarios que producen. Los anticonceptivos se deben utilizar continuamente durante un periodo de 6 a 12 meses y su función es mantener la amenorrea de 6 a 12 meses; cualquier anticonceptivo aplicado en ese lapso de tiempo puede ser útil. Los progestágenos tienen efecto antiendometriósico mediante la decidualización de la capa endometrial (atrofia). Algunos autores lo consideran como el tratamiento a elegir pues son igual de efectivos que el danazol y otros, además de ser más baratos y con menos efectos secundarios. La progesterona intrauterina suprime la endometriosis con base en la eliminación de las células endometriales, sin los riesgos de osteoporosis e hipoestrogenismo de los supresores de la GNRH, pero su efectividad clínica todavía está en estudio.

Mifepristona (RU 486). Es un potente antiprogestágeno cuyo efecto es inhibir las células endometriales humanas, además de tener una acción antiglucocorticoidea. La dosis es de 25 a 100 mg por día durante 4 a 6 meses.

Gestrinona. Es un derivado de la 19-nortestosterona con propiedades androgénicas y antiestrogénicas que actúan a nivel central y periférico incrementando la testosterona libre y reduciendo la concentración de globulina transportadora de hormonas sexuales, anulando el pico de LH y FSH y efectuando la degeneración de los focos endometriósicos, pero sin desaparecerlos. El fin terapéutico es la aparición de la amenorrea, que se da en aproximadamente 50% a 100% de los pacientes.

Danazol. Suprime la secreción de GNRH, gonadotropinas y la esteroidogénesis. No es más efectivo que otros fármacos para tratar la endometriosis, pero es usualmente utilizado para esta enfermedad. Tiene un marcado efecto androgénico, por lo que su administración debe ser cuidadosa. La dosis es de 200 mg dos veces al día, y debe incrementarse hasta 800 mg por día. Ha demostrado ser efectivo para aliviar el dolor en la endometriosis con penetración profunda, pero sus efectos secundarios androgénicos por vía oral limitan su uso. El anillo de danazol a razón de 1 500 mg ha demostrado ser útil pues disminuye en mucho sus efectos secundarios.

Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas. Su mecanismo de acción es la unión de los receptores hipofisarios de GNRH estimulando la síntesis y liberación de LH y FSH. Esta estimulación continua

provoca la pérdida de los receptores hipofisarios y una disminución de la actividad de la GnRH, lo que genera niveles bajos de FSH y LH y, por consecuencia, niveles bajos de esteroides a nivel ovárico, lo que induce a una pseudomenopausia. Los medicamentos utilizados en este caso son: Leuprolide, Buserelina, Nafarelina, Goserelina, Deslorelina y Triptorelina, entre otros. Son inactivos por vía oral, por lo que se administran por vía subcutánea, intramuscular o nasal. El tratamiento debe durar al menos seis meses. Reduce significativamente el dolor.

**Inhibidores de la Aromatasa.** El anastrozol a dosis de 1 mg/día seguido de 1.5 g de calcio al día durante nueve meses provocó una reducción del volumen de los trasplantes endometriósicos con relación a la dosis administrada. Algunos autores sugieren la elección de este medicamento en menopausia y endometriosis grave.

**Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos.** El raloxifeno provocó una regresión de las lesiones endometriósicas. No es tan potente para aliviar el dolor profundo y hay mejores medicamentos para la terapia de esta patología. A su favor tiene el hecho de que causa menos efectos secundarios y evita la descalcificación.

**Recurrencia.** El tratamiento quirúrgico radical es esencial para evitar las recurrencias de la enfermedad. La tasa de recurrencias es de alrededor de 20% después del primer año de tratamiento y de 40% a los cinco años. Es importante recordar que una de cada cinco pacientes con dolor pélvico, tratada con resección laparoscópica completa de lesiones visibles de endometriosis, tiene recurrencia del dolor a los cinco años regularmente.

La reproducción asistida es un método que tiene gran importancia para las pacientes infértiles; igualmente la inseminación intrauterina, la fecundación *in vitro*, la inyección intracitoplásmica de espermatozoides y la transferencia intratubaria de gametos dan buenos resultados en estas mujeres.

Como nos damos cuenta, hay varios tratamientos para esta enfermedad, pero ninguno es tan efectivo como para erradicar la endometriosis. Por lo anterior, se debe individualizar cada caso para ofrecer la mejor opción terapéutica, dependiendo del motivo de la consulta (esterilidad, dolor, obstrucción de alguna víscera, etcétera).

## Adenomiosis

La adenomiosis es una enfermedad benigna que se caracteriza por la presencia de glándulas y estroma endometriales en el espesor del miometrio (músculo uterino), rodeado por fibras musculares hipertróficas e hiperplásicas. Esta patología puede presentar diferentes grados de alteraciones, desde islotes microscópicos de endometrio encrustados en el miometrio hasta la penetración masiva de glándulas y estroma endometrial en el espesor del miometrio.

### *Epidemiología*

La prevalencia de la adenomiosis no es precisa, pero se calcula que varía entre 5% y 70% de enfermas, según el criterio utilizado: grado de penetración en el miometrio, población seleccionada, antecedentes de multiparidad y cirugías uterinas como legrado uterino instrumental, cesárea y algún otro factor.

### *Fisiopatología*

El endometrio es una mucosa que todos los ciclos crece; se diferencia y se elimina de la cavidad uterina si no hay embarazo. El endometrio, a diferencia de otras mucosas, carece de submucosa, ya que sus fibras entran en contacto directo con las fibras del miometrio y, cuando se altera el límite entre el miometrio basal y el endometrio, las glándulas endometriales invaden o penetran la capa muscular más profunda del útero y, según el grado de severidad, continúan penetrando la capa intermedia y superficial del músculo uterino. Aún se desconoce la causa de esta patología, aunque sí algunos factores de riesgo. Hay algunas teorías:

1. El endometrio basal invade el miometrio en diferentes grados de penetración.

2. El tejido endometrial, como las glándulas y estroma, puede penetrar la pared miometrial a través de los linfáticos miometriales.
3. La metaplasia de células intramiometriales en la glándula y el estroma endometrial.

La forma de presentación de esta patología es la penetración difusa del endometrio en el miometrio, en especial en la pared posterior del útero. Menos usual es la penetración localizada como un nódulo, que se conoce como adenomioma o nódulo adenomiótico. Los pólipos adenomióticos son una forma inusual de presentación, que consiste en la presencia de pólipos endometriales.

Hay algunas formas imagenológicas de diagnóstico, como la resonancia magnética, que permiten reconocer la zona altamente especializada del útero, denominada interfaz endometrio-miometrio, constituida por endometrio basal y la pared más profunda del miometrio, que alteran el ciclo de varios eventos reproductivos como el transporte de espermatozoides, la implantación del blastocisto y la menstruación.

### *Sintomatología*

No hay una sintomatología especial que sugiera esta enfermedad, pero la hipermenorrea, es decir, la dismenorrea progresiva acompañada del aumento del volumen uterino en una mujer multípara entre los 40 y 50 años de edad, nos hace sospechar esta patología; pero también es común en otras enfermedades como la amenaza de aborto, la enfermedad trofoblástica, etc. Se presenta más frecuentemente en las siguientes formas:

1. Forma asintomática, la cual es detectada de forma fortuita, en una exploración de rutina, con útero aumentado de tamaño, dependiendo del ciclo hay dolor a la palpación y la paciente refiere alteraciones menstruales. Siempre hay que efectuar prueba de embarazo. Generalmente el diagnóstico nos lo da la histopatología al extirpar el útero.

2. Sangrado uterino anormal. La hipermenorrea es la más frecuente y se observa del 20 al 80% de mujeres con adenomiosis. Generalmente acompañada de crecimiento uterino.
3. Dismenorrea. Esta es cíclica y se relaciona con el ciclo menstrual. Se presenta en más del 50% de los casos.

La dispereunia, infertilidad, tenesmo rectal y vesical, sensación de pesantes en bajo vientre, son menos comunes; sin embargo, siempre hay que tomarlos en cuenta en el interrogatorio.

### *Diagnóstico*

Casi siempre llegamos al diagnóstico cuando el patólogo nos entrega su informe de la pieza quirúrgica en la que hay penetración al miometrio de glándulas y estroma, pero hay algunos datos imagenológicos que nos hacen sospechar esta enfermedad –como la ecografía transvaginal– y posibilitan la planificación de tratamientos conservadores.

Por medio de la exploración ginecológica bimanual encontramos un útero aumentado de tamaño, caso siempre doloroso en relación con el ciclo menstrual; de contornos irregulares, pero haciendo cuerpo con el útero, que regularmente no sobrepasa los 12 centímetros de largo, pero puede alcanzar mayores dimensiones. En sus estadios iniciales es de tamaño normal.

A partir de la ecografía transvaginal se puede identificar un grosor del endometrio difuso o focal; generalmente es el primer signo ecográfico de adenomiosis. En casos avanzados hay un real crecimiento uterino asimétrico, que puede estar acompañado de leiomiomas que dificultan el diagnóstico.

La resonancia magnética se utiliza poco en nuestro medio, pero permite identificar las 3 capas del miometrio, en el que se puede observar la penetración miometrial –focal o difusa– en la pared uterina. Permite especialmente hacer un diagnóstico entre neoplasias benignas y malignas del miometrio y realizar un seguimiento de los tratamientos conservadores.

### *Tratamiento*

Puede ser medicamentoso (hormonal) o quirúrgico, según el tipo y extensión de la enfermedad, la intensidad de los síntomas, la edad y el deseo de embarazo de la mujer.

El tratamiento hormonal está basado en la administración de los análogos de la GnRH, que provocan un bloqueo en la producción de estrógenos al provocar una pseudomenopausia, aliviando los síntomas (dismenorrea y disminución del volumen uterino), pero no por más de 6 meses. Esta modalidad terapéutica se dirige a mujeres con adenomiosis focal o levemente difusa, a jóvenes con deseos de embarazo o como preparación preoperatoria para disminuir el volumen uterino y facilitar la cirugía.

Otro medicamento que produce efectos similares es el Danazol; sin embargo, debido a sus efectos androgénicos, se limita su uso prolongado.

Los anticonceptivos orales para provocar un pseudoembarazo provocan una atrofia endometrial, debido a la progesterona que liberan; controlan los síntomas y disminuyen el volumen uterino; pero su eficacia no es alta.

La implantación del dispositivo intrauterino de liberación de levonorgestrel induce una marcada atrofia endometrial y ha demostrado el control de la dismenorrea e hipermenorrea. Es una interesante alternativa en el tratamiento de la adenomiosis sintomática con útero ligeramente aumentado de tamaño.

La histerectomía con conservación de anexos es el único tratamiento definitivo. Se realiza en pacientes con gesta completa, adenomiosis difusa y con sintomatología florida.

Existen nuevas técnicas terapéuticas como la embolización de arterias uterinas. Ésta, sin embargo, no queda libre de complicaciones, por lo que debe ser efectuada por personal ampliamente especializado y con cirugía por ultrasonido focalizado, guiado por resonancia magnética para conseguir daño y necrosis celular en la adenomiosis focal, de preferencia.

## Bibliografía

- BEREK, J. S. *Berek y Novak. Ginecología*. 15a ed., Lippincott Williams and Wilkins, Washington, 2013.
- BUKULMEZ, O., H. Yarali y T. Gurgan. "The Presence and Extent ar Endometriosis Do Not Affectclinical Pregnancy Rate and Implantation Rates in Patients Undergoing ICSI", *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 29, 2001, pp. 102-107.
- CORONEL BRIZIO, P. G. *Ginecología*. 1a ed., Universidad Veracruzana, Xalapa, 2011.
- FEDELE, L., S. Bianchi, G. Frontino *et al.* "Radical Excision of Inguinal Endometriosis", *Obstetrics Gynecol.* 2007, pp. 530-532.
- GIBSS, S. R., Y. B. Karlan, F. A. Haney y E. I. Nygaard. *Obstetricia y ginecología de Danforth*. 10a edición, Lippincott Williams and Wilkins, Barcelona, 2008.
- RUIZ VELASCO, V. *Endometriosis*. 1a edición, Intersistemas, México, DF, 2004.
- SURREY, E. S., K. M. Silverberg, M. W. Surrey *et al.* "Effect of Prolonged Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Therapy on the Outcome of in Vitro Fertilization-Embryo Transfer in Patients whit Endometriosis", *Fertility and Sterility*. 78 (4), 2002, pp. 699-704.
- TESTA, R. *Ginecología. Fundamentos para la práctica clínica*. 1a ed., Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 2011.

## 21. LEIOMIOMATOSIS UTERINA

Es el tumor benigno que más se encuentra en el aparato genital femenino. Se calcula que 20% de mujeres mayores de 35 años lo presentan y que en las necropsias de cadáveres de mujeres de 30 años se identifica en 25%. Seguramente su incidencia es mayor, pero muchos casos son asintomáticos y sólo se los diagnóstica con ultrasonido pélvico de rutina. Sin lugar a dudas es la principal causa de histerectomías entre los 30 y los 55 años de edad.

### **Etiología**

Las causas de este padecimiento se desconocen hasta el momento, pero se ha relacionado en varios casos con los estrógenos. Aparece durante la madurez sexual y la mayoría tiene su regresión en la menopausia y en la posmenopausia. Este tumor benigno se asocia con frecuencia a la nuliparidad, a la obesidad por la mayor producción de los estrógenos endógenos y a una menor asociación con la ingesta de anticonceptivos orales combinados. A esta patología también se le llama miomatosis, fibroma, mioma o fibroide. Cuando es tratada con agonistas de la GnRH hay una involución en la mayoría de leiomiomas, ya que se produce hipostrogenismo, por lo que se puede afirmar que la gran mayoría de mujeres que padecen la enfermedad deben el crecimiento y desarrollo de los leiomiomas a la acción estrogénica.

## Histología

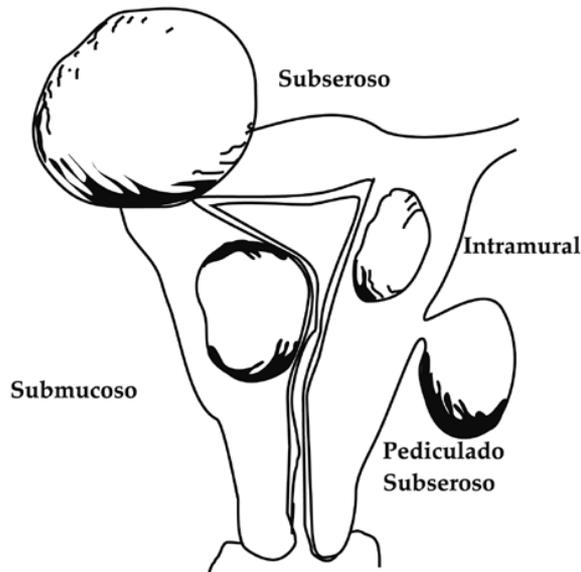
El mioma se origina a partir de fibras musculares lisas, que forman en un principio un nódulo formado casi exclusivamente por células en estado de hiperplasia, que carece de vasos propios. El fibroma nace a partir de una sola célula, ya que todas las que lo integran tienen el mismo tipo electroforético enzimático, aunque puede variar entre los diferentes tipos de miomas en el mismo músculo uterino.

Microscópicamente está constituido por fibras musculares lisas, diferentes a las del miometrio adjunto, ya que presenta mayor tamaño y disposición más apretada en fibras entrecruzadas entre el tejido conectivo laxo, el cual carece casi por completo de vasos.

La vascularización del leiomioma es pobre y se piensa que hay más de un vaso nutricio para cada uno de estos tumores benignos, aunado a senos venosos periféricos. La macroscopía se caracteriza por formaciones esféricas o en forma de óvalo, ya que su crecimiento no infiltra estructuras vecinas; puede ser unilobulado o multilobulado de diferentes volúmenes que alcanzan a crecer en todo el abdomen. Es de consistencia dura y elástica, lo que puede variar si es que sufre algún tipo de degeneración. Al corte, el fibroma presenta un color blanco con superficie brillante, fasciculada o micronodular. Este tipo de tumor tiene cápsula propia, ya que comprime y distiende al miometrio adyacente. El crecimiento de los miomas se da, en 95% de los casos, en el cuerpo uterino y el resto en el cuello.

Su clasificación depende de la localización del mioma, por lo que pueden ser intramurales, subserosos y submucosos (véase la figura 1). Los miomas intramurales, que representan casi las dos terceras partes de todos estos tumores, están localizados en el espesor del miometrio, o sea, entre la serosa uterina y el endometrio, que dependiendo de su crecimiento puede deformar la superficie del útero o de la cavidad endometrial. Los leiomiomas subserosos, con 10% de incidencia, se originan por debajo de la capa peritoneal serosa del útero y pueden variar su tamaño desde unos pocos centímetros a grandes volúmenes de tumor, que por lo regular tienen un pedículo grueso que los une al útero generalmente, y su diagnóstico diferencial es difícil respecto a los tu-

mores anexiales. A la palpación se deslizan sin dificultad. Los miomas submucosos, que representan casi 20% de estas neoplasias, tienen su origen en el miometrio, que protruyen hacia la cavidad miometrial alterando el contorno y vascularidad endometrial, por lo que presentan una sintomatología más precoz que los anteriores, ya que producen alteraciones menstruales en las mujeres en esta etapa. Son generalmente pediculados, y los que se encuentran en el canal cervical deforman a éste por la dilatación que producen o, incluso, hacen procidencia hacia la vagina o al exterior, dependiendo de la longitud de su pedículo.



**Figura 1.** Leiomioma subseroso, intramural y submucoso

Las alteraciones o degeneraciones que pueden sufrir los leiomiomas son las siguientes:

- La degeneración hialina, que es la más común y se caracteriza por tener en su interior áreas de liquefacción con formación de quistes de diferentes tamaños y localización. Su consistencia es blanda.

- La degeneración por atrofia se da en pacientes en la posmenopausia.
- La necrobiosis se presenta por lo general en los miomas intramurales en el embarazo o en los miomas pediculados. Su incidencia es de 10% aproximadamente.
- En las pacientes ancianas, la degeneración por calcificación del leiomioma es frecuente y es por lo general un hallazgo quirúrgico o radiológico. También a esta edad se puede dar la degeneración grasa y con menor frecuencia durante el embarazo y quizá se deba a alteraciones de irrigación del mioma.
- La degeneración roja se manifiesta casi siempre en el embarazo, después de las 12 a 14 semanas y en segundo lugar durante la posmenopausia. La paciente expresa dolor abdominal, el cual se intensifica en el lugar del fibroma, y puede haber síntomas de irritación peritoneal. Histológicamente hay sangrado, necrosis, edema y modificaciones de hialinización y calcificación localizada.
- La malignización de estos tumores es rara pero siempre debemos tomarla en cuenta, ya que los leiomiomas se presentan en menos de 1% de todos estos tumores, pero representa casi 50% de todos los sarcomas uterinos. El diagnóstico se presenta por lo general en el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica. Son de mal pronóstico y la sobrevida no es mayor a un año en etapas avanzadas (véase el capítulo correspondiente).

### Cuadro clínico

Sólo 40% de estos tumores son sintomáticos. Los restantes se detectan en una exploración rutinaria ginecológica o una ecografía; en algunas ocasiones lo hace la paciente, ya que se siente una protuberancia o distensión abdominal. Hay algunos síntomas que se asocian a esta patología como la hipermenorrea, que por lo común es causada por un leiomioma intramural que distorsiona la cavidad endometrial, lo que impide la fijación del tejido endometrial, o por la compresión de los senos venosos subendometriales. Puede

haber metrorragia, la cual inicia con la enfermedad y se traduce en sangrado intermenstrual para, posteriormente (según el crecimiento del mioma), convertirse en un sangrado más abundante. En esta localización, es producido con mayor frecuencia por los leiomiomas submucosos, debido a la existencia de ulceraciones de la mucosa que recubre el mioma.

Los síntomas de compresión se hacen presentes en grandes volúmenes de tumor como los miomas subserosos que comprimen la vejiga, lo que se traduce en polaquiuria, distensión abdominal y aumento de su perímetro, desplazamiento de asas intestinales e hidrouréter, que puede llegar a una hidronefrosis. El dolor pelviano, aunque es poco frecuente, aparece cuando se asocia a endometriosis, infección pélvica, adherencias, etc. No se ha demostrado que se deba a la compresión que pudiera ocasionar a la red nerviosa adyacente, ya que no la infiltra.

También es causante de esterilidad por compresión y/o distorsión de la cavidad endometrial, abortos repetidos, parto prematuro y dependiendo su localización en una inserción baja de placenta.

## Diagnóstico

Depende de la localización del leiomioma, del tamaño y de la cantidad, ya que puede dar varios cuadros clínicos, como el mioma intramural solitario, el cual se desarrolla en la musculatura miometrial y distorsiona los contornos del útero. Es fácil su diagnóstico, en tumores grandes o en mujeres delgadas, a la palpación bimanual, en donde se detecta aumento uterino y distorsión del mismo, y pueden estar ocupados los fondos de sacos vaginales en tumores voluminosos. Normalmente se desplazan a la movilización y no hay líquido de ascitis. Se puede dar el caso de miomas intramurales múltiples, que distorsionan completamente la anatomía uterina. Con frecuencia se acompañan de hemorragias menstruales.

El mioma submucoso con frecuencia presenta alteraciones intermenstruales y rara vez son voluminosos. Algunos autores denominan

mioma abortivo a aquel tumor que protruye o sale de la cavidad endometrial a la vagina o a su exterior debido a un pedículo largo. Aunque raro, el leiomioma cervical se diagnostica por aumento del volumen del cuello uterino y puede protruir por el orificio cervical u obliterarlo. En los miomas intramurales, puede ser causa de sangrado en algunos casos por la ulceración que pueden presentar.

El leiomioma subseroso pediculado pueden ser de varios tamaños, fácilmente desplazables, asintomáticos y pueden confundirse fácilmente con un tumor de los anexos. Los leiomiomas intraligamentarios son los que se encuentran en la profundidad del ligamento ancho, entre sus dos hojas (anterior y posterior), y pueden llegar hasta la pared pélvica. Su textura es dura y poco móvil al desplazamiento.

Con el uso de la ecografía, la histerosalpingografía se utiliza en menor proporción. En los estudios ecográficos se puede detectar con un alto grado de certeza el tipo de mioma, su localización, su volumen, si hay embarazo concomitante y puede descartarse una neoplasia de origen ovárico. La mayor utilidad que nos ofrece la histerosalpingografía es en el diagnóstico del leiomioma submucoso, que por su tamaño es imposible palpar en el examen ginecológico, aunque la histeroscopia realizada por un médico competente nos puede ofrecer este diagnóstico.

### **Tratamiento médico**

Los miomas asintomáticos de menor volumen que presentan mujeres en edad cerca de la menopausia pueden vigilarse con la exploración ginecológica rutinaria y con ecosonografía cada tres meses, ya que la gran mayoría de ellos son hormonodependientes y tienden en este periodo de la mujer a involucionar y a atrofiarse. Con ello se evita una cirugía. En caso de crecimiento es imperioso efectuar la extirpación del útero para descartar la patología maligna.

En mujeres que no deseen la extirpación del útero o cuando quiere facilitarse la cirugía en tumores de gran tamaño o sin gesta completa (valorando la posibilidad de embarazo), se puede dar terapia hormonal con progestágenos como la medrogestona, la noretindrona y la

medroxiprogesterona, ya que producen un efecto hipoestrogénico al inhibir la secreción de gonadotropinas y suprimir la función ovárica. También funciona el RU-486 (mifepristona), que es un antiprogéstágeno con buenos resultados.

Los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas y la gestrinona son los que se han utilizado con mayor éxito, ya que se ha observado, después de su administración, hasta 70% de reducción del mioma durante tres a cuatro meses de tratamiento. Se puede administrar en el preoperatorio con la finalidad de facilitar la cirugía o para facilitar el posterior embarazo. Este medicamento somete a la paciente a una pseudomenopausia con los síntomas que esta tiene, pero al suspenderlos se inhiben los efectos indeseables como sofocos, náuseas, vómito, diarrea, estreñimiento, erupción cutánea, mareos, acné, sensibilidad mamaria y cefaleas.

Últimamente se ha reportado que, en las pacientes perimenopáusicas, la prescripción de acetato de medroxiprogesterona con leiomiomatosis uterina de pequeños elementos controla el sangrado uterino anormal; no disminuye el tamaño uterino ni el tamaño de los miomas, pero puede evitar la histerectomía ya que está cerca de la menopausia. Se recomienda la aplicación de medroxiprogesterona debido a los resultados satisfactorios obtenidos, que son de bajo costo y de fácil administración mensual de 150 mg por vía intramuscular durante el tiempo que llega la menopausia. Los autores sugieren no administrar el acetato de medroxiprogesterona más de dos años, ya que durante ese tiempo no se detectaron reacciones secundarias. Este estudio es importante, pues podría evitar una cirugía innecesaria debido a que se encuentra cerca de la menopausia. Sería importante saber el efecto del dispositivo intrauterino con medroxiprogesterona pues atrofiaría el endometrio y podría tener similar efecto terapéutico.

### **Tratamiento quirúrgico**

Se debe considerar la miomectomía en aquellas pacientes que deseen conservar la fertilidad, que interfiere con ella o en abortos repetidos por

esta causa. Es una buena opción de tratamiento para lograr la gestación posterior. Se puede efectuar por medio de laparotomía, laparoscopia o histeroscopia. La localización y el número de miomas son determinantes para elegir la vía más adecuada. Las mujeres que deseen embarazo deberán esperar de cuatro a seis meses después de la cirugía para intentarlo; de ser así se deberá vigilar estrechamente la evolución de la gestación y, de preferencia, debe realizarse cesárea, por la posibilidad de rotura uterina.

La miomectomía múltiple da pocas posibilidades de embarazo, el sangrado transoperatorio es considerable y, por lo general, en 25% de estas enfermas recidivan los miomas. En miomas gigantes, múltiples, en los que se considere que la cirugía va a tener escasa posibilidad de mejora para lograr un embarazo o en casos con paridad satisfecha está indicada la extirpación del útero. También debe considerarse la histerectomía en los casos de crecimiento rápido del tumor, dada la probabilidad de malignización. La coagulación laparoscópica de un mioma o miólisis se efectúa con láser, el cual destruye la vascularización. Pueden aparecer posteriormente adherencias al tratamiento. La criomiólisis y la coagulación bipolar también se han utilizado como tratamiento, pero no existe seguimiento suficiente para evaluar la seguridad y la fertilidad futuras.

En estos últimos años ha tenido auge la utilización de la embolización de la arteria uterina. En un inicio se utilizó como un método para controlar las hemorragias obstétricas y, actualmente, se lo hace como una alternativa de tratamiento de los miomas. Su función es ocluir la arteria uterina, lo que disminuye el riego sanguíneo al útero y al mioma. El procedimiento consiste en la colocación de un catéter en la arteria femoral para acceder a las arterias hipogástricas e introducir en esta arteria Gelfoam, alcohol absoluto y partículas de Ivalon. Se debe realizar una angiografía para evaluar la vascularización y el éxito del procedimiento. Este procedimiento debe ser realizado por un radiólogo intervencionista con experiencia, con la ayuda de un ginecólogo. Se puede efectuar bajo anestesia local y su recuperación y sangrado son mínimos. Las complicaciones incluyen infección e isquemia uterina. El fallo ovárico prematuro no debe descartarse ya que hay compromi-

so de la circulación del ovario. Existe un síndrome posembolización que se presenta en 30% de enfermas sometidas a este procedimiento y consiste en fiebre, náuseas, vómito y dolor abdominal de leve a grave. Los resultados en la disminución de los leiomiomas son de 60% con disminución de la menstruación. No está bien descrito su impacto en gestaciones a término.

## Bibliografía

- BEREK, S. J. *Ginecología de Novak*. 14a ed., Lippincott Williams and Wilkins, Estado Unidos, 2008.
- CARBONELL, E. J., R. Acosta, B. Heredia *et al.* "Mifepristone for the Treatment of Uterine Leiomyomas: A Randomized Controlled Trial", *Obstetrics Gynecol.* 2008, pp. 1029-1035.
- HOFFMAN, L. B. *et al.* *Williams. Ginecología*. 2a ed., McGraw-Hill, México, 2014.
- OLVERA MALDONADO, J., M. Martínez Uribe, M. Rendón Macías, y A. Sangines Martínez. "Tratamiento de los miomas uterinos con medroxiprogesterona en pacientes perimenopáusicas", *Ginecología y Obstetricia de México*. 83, 2015, pp. 41-47.
- SATEWART, A. E., B. Gostout *et al.* "Sustained of Leiomyoma Symptoms Using Focused Ultrasound Surgery", *Obstetrics and Gynecology*. 2007, pp. 279-287.
- THE AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. *Guidelines For Women's Health Care. A Resource Manual*. 3a ed., Editorial Committee for Guidelines for Women's Health Care, ACOG, 2007.
- TOWNSEND, M. C., D. Beauchamp, M. B. Evers y K. Mattox. *Sabinston. Tratado de cirugía*. 19a ed., Elsevier Saunders, España, 2015.



## 22. ABORTO RECURRENTE

Se define el aborto recurrente como la pérdida de tres o más embarazos consecutivos; según esta definición, la prevalencia alcanza de 1% a 5% de todas las pacientes que se embarazan. Esta cifra es comparable si pensamos que de 10% a 15% de los embarazos clínicos terminan en aborto, por lo que el riesgo de tres abortos consecutivos debería ser del 0.34%. El aborto representa un traumatismo mental para la madre y para su pareja, por lo que tenemos que investigar la causa probable desde que se presente la pérdida consecutiva de dos embarazos que terminan en aborto.

En alrededor de la mitad de las parejas que nos consultan no podemos establecer ninguna causa o motivo por el cual esto acontece, debido a que es una patología multifactorial. La edad materna y el número de abortos previos constituyen variables independientes para el riesgo de aborto (a mayor edad, mayor posibilidad de alteraciones del ovocito y, en consecuencia, mayor probabilidad de aborto). El aborto espontáneo es la pérdida esporádica del embarazo antes de las 20 semanas de gestación, o con menos de 500 gramos de peso. Es importante esta definición por razones medico-legales. El aborto recurrente es el término del producto de la concepción tres veces consecutivas o más.

Aborto clínico es aquel que se produce después de la confirmación ecográfica de la presencia de un saco gestacional o en el que se confirma la presencia de un saco gestacional en el material expulsado. Debemos tomar en cuenta que existen abortos subclínicos, es decir, aquellos en que la madre no se da cuenta y piensa que es una alteración mens-

trual, sin saber que estaba embarazada; por lo general, son de escaso tiempo de gestación. También puede pasar que la pérdida del embarazo sea antes de la sexta semana de gestación, con la confirmación de una prueba de embarazo, con la determinación de la fracción beta de hormona gonadotrofina coriónica (B-HGC) positiva.

## **Etiología**

### *Factores genéticos*

El aborto de causa genética puede deberse a una aneuploidia embrionaria o a una aneuploidia cromosómica estructural heredada de los padres. La genética es la causa más frecuente de aborto esporádico, ya que la cromosómica puede causar con mayor frecuencia aborto recurrente.

La aneuploidia embrionaria es la principal causa de aborto espontáneo esporádico; se trata de mutaciones no heredadas de los padres (a menor tiempo gestacional, mayor probabilidad de que el aborto sea genético), mientras que el aborto recurrente se presenta a mayor edad gestacional; a medida que se presentan más abortos recurrentes, mayor es la posibilidad de que se deba a una causa materna, sin descartar causas aneuploidias embrionarias, por lo que es conveniente determinar el cariotipo del tejido de abortivo para confirmar o descartar un posible origen cromosómico. Las más frecuentes son las translocaciones y las inversiones cromosómicas. Se sugiere investigar el cariotipo en una muestra periférica de sangre de los integrantes de una pareja si hay abortos recurrentes. Si se diagnostica una anomalía del cariotipo, debe asesorarse a la pareja en cuanto a las posibilidades de generar una anomalía, la cual puede detectarse por estudios prenatales o prevenirse a través del diagnóstico genético de preimplantación. La probabilidad de tener un hijo sano en estas parejas sin tratamiento es de 40%. Se puede sugerir la donación de gametos.

### *Factores hormonales y metabólicos*

La fase lútea se define como la incapacidad del cuerpo lúteo para secretar suficiente progesterona, para producir un endometrio apto para la implantación de la embrionaria (blastocisto). El diagnóstico generalmente se establece por biopsia endometrial en los días 21 o 22 del ciclo, cuando la histología del endometrio se encuentra desfasada más de dos días respecto de la histología, que corresponde normalmente a esa fecha. Todavía no está universalmente aceptada la asociación de la fase lútea inadecuada y el aborto recurrente, pues se ha encontrado compatibilidad histológica en la mitad de los casos entre estas dos entidades con ciclos menstruales normales. Un tratamiento hasta cierto punto empírico es la administración de progesterona o B-HGC en el primer trimestre de la gestación. Algunos autores sugieren que no es recomendable efectuar estudios para detectar la fase lútea inadecuada (biopsia endometrial y día de la histología en que se encuentra el endometrio) en el aborto recurrente, ya que dará tanto falsos positivos como negativos y no existe suficiente evidencia sobre el beneficio de la administración de un progestágeno; pero esta terapia es inocua y relajante del músculo uterino. Pero la indicación de esta terapia con progesterona es aceptada cuando se tienen los elementos suficientes de diagnóstico.

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) es otra entidad en la que se encuentran los niveles de hormona luteinizante (LH) elevados durante la fase folicular, lo que podría actuar deteriorando el desarrollo del ovocito. El nivel elevado de LH en la primera fase del ciclo (folicular) se encuentra con frecuencia en las mujeres que tienen SOP. Estas pacientes con SOP presentan aborto en alrededor de 50%. El SOP afecta de 5% a 10% de las mujeres en edad reproductiva. El Panel de Consenso de Róterdam sobre el SOP, en 2003, definió al SOP como un síndrome de disfunción ovárica cuyo diagnóstico se hace con dos de las siguientes tres manifestaciones: oligoovulación o anovulación, signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo y demostración de ovarios poliquísticos por ultrasonido. Otras manifestaciones clínicas encontradas son las irregularidades menstruales, signos de exceso de andrógenos (testosterona libre o índice de testosterona libre elevados), obesidad y resistencia a la insulina. El

Panel de Consenso hizo hincapié en que aún no había criterios seguros sobre los signos clínicos y bioquímicos del hiperandrogenismo.

El manejo del SOP también ha sufrido variaciones con el tiempo. Son clásicos los estudios sobre el tratamiento del hirsutismo y el acné con anticonceptivos orales, antiandrógenos, glucocorticoides, inducción de la ovulación, resección cuneiforme de los ovarios, manejo de la resistencia a la insulina, entre otros. Y la situación se vuelve más controvertida con el manejo en infertilidad, principalmente la anovulación, debido a la alta tasa de embarazos múltiples y al síndrome de hiperestimulación. La tasa de embarazo es significativamente menor que la tasa de éxito en la inducción de la ovulación; además, existe una mayor prevalencia de aborto espontáneo.

Recientemente, la reunión de consenso sobre el manejo de los casos de síndrome de ovario poliquístico asociados a infertilidad determinó que, antes de iniciar cualquier intervención, se debe proveer consejería preconcepcional sobre estilo de vida, disminuir el peso y hacer ejercicios para eliminar el sobrepeso. Asimismo, se debe restringir o eliminar el cigarrillo y el consumo de alcohol, y se sugirió iniciar la ingesta de ácido fólico. Se reafirmó que la primera línea de tratamiento recomendada para la inducción de la ovulación sigue siendo el antiestrógeno citrato de clomifeno. Si fallara el clomifeno, la segunda línea de intervención recomendada consiste en el empleo de gonadotropinas exógenas o la diatermia ovárica vía laparoscópica. La tasa acumulativa de parto con hijo vivo con estos tratamientos alcanza 72%. Y la tercera línea de tratamiento recomendada es la fertilización *in vitro* (FIV). El empleo de rutina de la metformina en la inducción de la ovulación no es recomendable, a menos que se demuestre hiperinsulinemia. Asimismo, existe evidencia insuficiente para recomendar el uso clínico de inhibidores de la aromataza en la inducción rutinaria de la ovulación.

Se ha encontrado la hiperprolactinemia como causa de aborto recurrente, ya que altera el papel secretorio de la LH, afectando la segunda fase del ciclo menstrual (lútea), aunado a que la prolactina participa en la regulación local de producción de estrógenos.

En el aborto recurrente, la intolerancia a los hidratos de carbono tiene etiología multifactorial, ya que altera los factores endócrinos y

metabólicos y se asocia con la diabetes tipo I mal controlada. No ha podido mostrarse la relación con pacientes diabéticas controladas y con la intolerancia a la glucosa. Por lo anterior, no hay recomendación para efectuar pruebas de escrutinio de tolerancia a la glucosa dentro del estudio del aborto recurrente.

Todavía no se ha demostrado una fuerte evidencia en la relación entre la disfunción de la glándula tiroides y el aborto recurrente, ya que su prevalencia no es mayor en la disfunción tiroidea que en aquellas que tienen aborto recurrente; pero es un estudio de bajo costo que nos puede dar información sobre patología endócrina y su impacto en la fertilidad y en un futuro embarazo.

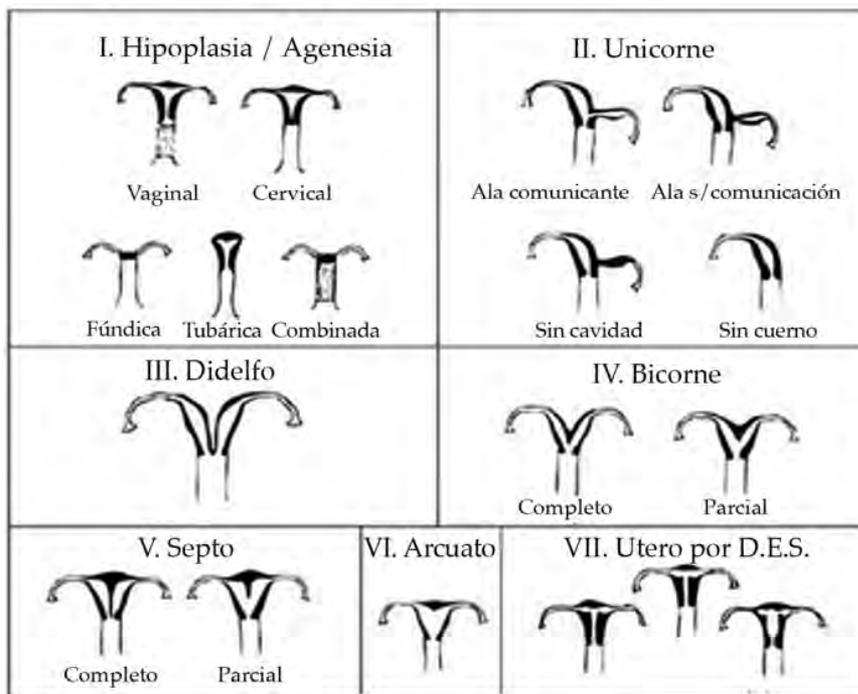
### *Factor infeccioso*

Se ha comprobado que la única infección que causa aborto recurrente es la sífilis, por lo que está indicado solicitar a la pareja el estudio de VDRL (Veneral Disease Research Laboratory) en el estudio de la pareja con aborto recurrente. No es un estudio diagnóstico específico, ya que se tiene que demostrar la presencia del treponema p.

Las infecciones por *Toxoplasma gondii*, virus de la rubéola, herpes simple, citomegalovirus (TORCH) y Coxsackie, *Listeria* y vaginosis se han asociado a alteraciones anatómicas fetales, muerte intrauterina, aborto tardío y parto prematuro; pero ninguno de los anteriormente mencionados es causa de aborto recurrente. Continúa en estudio la relación con la *Chlamydia*, *Mycoplasma* y endocervicales.

### *Factor anatómico*

Las anomalías congénitas o adquiridas del útero oscilan entre 3% y 5% de las pérdidas recurrentes, pero no todas ellas lo producen. Las anomalías müllerianas son variadas, pues algunas de ellas impiden la normal implantación y la evolución normal del embarazo (véase la figura 1).



**Figura 1.** Clasificación de las anomalías müllerianas según la Sociedad Americana de Fertilidad

Por dar un ejemplo, el útero arcuato no debe interferir en la implantación y desarrollo del embarazo; en contra del útero tabicado, se asocia a la pérdida del embarazo, que por lo general es tardío. Las malformaciones uterinas se asocian con frecuencia a la incompetencia ístmico-cervical.

El diagnóstico se logra solicitando histerosalpingografía (algunos autores prefieren la histerosonografía, pero no confirma la permeabilidad tubaria) –que es la recomendable en el aborto recurrente–, histeroscopia, ultrasonografía transvaginal y estudios complementarios. Se puede complementar estos estudios si no se llega a un diagnóstico certero con la laparoscopia diagnóstica o con algún otro estudio radiológico.

Cuando el cuello uterino no es continente en el embarazo, se llama incompetencia ístmico-cervical (IIC), es decir, el orificio cervical interno

se distiende conforme avanza el embarazo. La clínica nos indica que se presenta en abortos tardíos, es decir, después de 11-12 semanas; la distensión es indolora y se puede presentar protusión de las membranas, llamada "bolsa en reloj de arena". Fuera del embarazo nos puede orientar al diagnóstico de IIC, cuando fuera del embarazo tratamos de pasar por el orificio cervical interno un dilatador del número 8 sin causar dolor. También la ecografía transvaginal muestra la longitud cervical acortada.

Si es diagnosticada una IIC, lo conducente es la realización de un cerclaje cervical que intenta mantener el cuello cerrado mediante la colocación de una cintilla alrededor del orificio cervical interno, y se mantiene hasta la semana 38 o se retira antes si hay trabajo de parto, que podría provocar ruptura uterina. Se han empleado tocolíticos y reposo después de su aplicación, para evitar la contractilidad uterina que puede provocar la manipulación del cuello. En México, el cerclaje Espinosa-Flores es muy utilizado. Otras intervenciones utilizadas son la de Shirodkar o McDonald, por mencionar las más frecuentes en nuestro medio.

Por producir alteraciones anatómicas importantes del útero, las leiomiomatosis uterina son causa de aborto recurrente. Depende de la deformidad que causa en la cavidad endometrial o el gran volumen uterino que puede alcanzar. El diagnóstico y tratamiento se trata en el capítulo correspondiente.

Las sinequias endometriales relacionadas con un legrado previo o una fuerte endometritis pueden causar que la cavidad virtual del endometrio quede adherida por bridas. Clínicamente puede causar hipomenorrea y amenorrea secundaria; su diagnóstico se establece mediante la histerosalpingografía, histerosonografía o histeroscopia; esta última permite el despegamiento de las adherencias, por lo que sería también terapéutica. El tratamiento convencional es el despegamiento por vía vaginal de las bridas endometriales, mediante la dilatación y el despegamiento de las bridas endometriales y, posteriormente, la aplicación de un dispositivo intrauterino (algunos prefieren una sonda de Foley insuflada), aunado a la administración de estrógenos y progesterona (ciclos artificiales), para que la paciente esté menstruando, no se vuelvan a producir estas adherencias y en un futuro pueda tener una implantación normal.

### *Factores nutricionales y ambientales*

Son los relacionados con el consumo de café, cigarrillo, alcohol, la hiperhomocisteinemia con deficiencia de ácido fólico, deficiencia de selenio, enfermedad celiaca, estrés, entre otros, los que tendrían que ser modificados o suplementados, según el caso.

### Endometriosis

Una de las patologías más complejas por la presentación de sus síntomas, evolución y secuelas es la endometriosis, la cual se considera que afecta de 10% a 15% de las mujeres y 30% a 40% de las mujeres infértiles. Actualmente se considera que la endometriosis pudiera acontecer en la mayoría de mujeres –sino en todas–, en diferentes etapas de su vida. La endometriosis consiste en implantes ectópicos de tejido endometrial, con efectos sobre el líquido peritoneal, el número y actividad de los macrófagos y los picos de LH. Es causa de dolor pélvico, defecto de la fase lútea, infertilidad y de un mayor número de abortos, embarazos ectópicos y mortinatos. Por ello, se debe considerar el tratamiento quirúrgico en la paciente con aborto recurrente con endometriosis demostrada. La edad media de las mujeres que la padecen es 30 años, durante la etapa de exposición a las menstruaciones. Ocurre más en la nulípara y tiene un factor hereditario, aunque el patrón mendeliano no es claro.

En el manejo médico de la endometriosis se emplea la medroxiprogesterona, los anticonceptivos orales, la metiltestosterona, el danazol, la gestrinona y los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). La acción de todos ellos es la disminución de la actividad del eje hipotálamo-hipófiso ovárico, con supresión de la función ovárica y de la estrogenicidad, con lo que se tiende a suprimir la función endometrial, las lesiones endometriósicas y la sintomatología de la enfermedad. La resección laparoscópica representa la cirugía menos traumática en la endometriosis mínima, leve y aun moderada, pero la laparotomía es necesaria en ciertos casos de endometriosis moderada y en la endometriosis severa sintomática. Es preferible la observación

conservadora en las mujeres jóvenes con endometriosis mínima y leve. Utilizamos la supresión hormonal con danazol o agonistas de GnRH sólo en la enfermedad asociada a dolor pélvico o si se va a posponer la maternidad. Cuando se decide por la fertilización asistida de baja complejidad, se emplea clomifeno o gonadotropinas e inseminación intrauterina concomitante, inmediatamente después de la laparoscopia quirúrgica y sin utilizar supresión hormonal, ya que el uso previo de danazol y agonistas de GnRH no tiene beneficio en cuanto a lograr una mayor tasa de embarazo. En la infertilidad prolongada y en la infertilidad multifactorial se pasa directamente a la fertilización de alta complejidad ante la falla de otros tratamientos.

### *Factores inmunológicos*

La infertilidad y las pérdidas recurrentes del embarazo pueden ser ocasionadas por defectos y excesos en las defensas inmunológicas normales del organismo. Los trastornos pueden ser de tipo autoinmune o aloinmune.

Se estima que el síndrome antifosfolípídico puede ser causa en 3% a 15% de abortos recurrentes. Con relación a los mecanismos patogénicos de los anticuerpos antifosfolípídicos, estos actúan sobre los fosfolípidos de las células endoteliales y plaquetas, produciendo enfermedades tromboembólicas e hipercoagulación. Sin embargo, no existe consenso en los mecanismos del efecto autoinmune del anticuerpo antifosfolípido, aunque puede haber vasculopatía de las arterias espirales terminales. Entre las nuevas hipótesis de la actividad en el síndrome antifosfolípido (SAF), se señala el rol de los anticuerpos 'patógenos' a la glicoproteína I beta2 (beta2GPI) y las señales de receptores parecidos a aduaneros (*toll-like*), en las oclusiones microvasculares. En los síndromes microangiopáticos (*Hellp*, púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome microangiopático trombótico), no serían 'patógenos'. También se hace énfasis en la variante catastrófica del SAF, con distintos factores desencadenantes, diferente presentación clínica y un pronóstico pobre. Así, también se señala un síndrome seronegativo, no claro. Se

describe la alteración de la vía del factor tisular, que conduce a hipercoagulabilidad en las pacientes con anticuerpos antifosfolípidos.

En el aborto recurrente se estudian los anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina IgG - IgM y otros), los anticuerpos antinucleares y perfil de coagulación (tiempo parcial de protrombina activado).

La profilaxis de la pérdida del embarazo en el SAF consiste en la administración de prednisona (40 mg a 60 mg/día), que disminuye o suprime la producción de anticuerpos antifosfolípidos. Está indicada si otras alternativas terapéuticas fracasan o si se presenta trombocitopenia. Son efectos colaterales la úlcera péptica, el síndrome de Cushing, osteoporosis, diabetes gestacional, susceptibilidad a infecciones, rotura prematura de membranas, parto pretérmino y preeclampsia.

La aspirina (80 mg/día) disminuye la agregación plaquetaria y estimula la producción de interleuquina 3 (IL-3). Está indicada en pacientes con títulos bajos de anticuerpos antifosfolípidos y aborto recurrente; además, en aquellas pacientes con niveles persistentemente elevados de anticuerpos antifosfolípidos sin aborto recurrente.

Algunos autores consideran que a las mujeres con SAF confirmado se les debe ofrecer tratamiento de anticoagulación antes y durante los embarazos subsiguientes. El manejo es con heparina de peso molecular bajo, 5 000 UI a 15 000 UI/ 24 h. En la mujer con historia de trombosis o aborto recurrente y títulos altos, se la emplea unida a aspirina, con mucho éxito. Hay que tener cuidado de los efectos secundarios, que son la osteoporosis y el riesgo de sangrado. Recientemente, se comunica que la prednisona en dosis alta y baja duración, administrada conjuntamente con progesterona y aspirina, es igualmente efectiva que la enoxaparina sola.

Existen pocos estudios sobre la eficacia y seguridad de la aspirina y de la heparina en mujeres con historia de al menos dos abortos sin causa aparente, fuera de los casos de trombofilia hereditaria. En dos ensayos, no se encontró beneficio de un tratamiento sobre el otro. Por lo tanto, en una revisión sistemática, se recomendó no usar anticoagulantes en el aborto recurrente, requiriéndose ensayos aleatorios controlados grandes.

## Manejo farmacológico del aborto recurrente

En el aborto recurrente se ha señalado la evaluación diagnóstica de los factores uterinos, endocrinos, infecciosos, ambientales, inmunológicos y genéticos, así como de la endometriosis. Es posible que se encuentre la causa; por ejemplo, tabiques uterinos, hiperprolactinemia, endometriosis, clamidia, consumo de cigarrillo, etc., lo que permitirá un tratamiento etiológico. Pero muchas veces la causa no se encuentra (es inexplicada) o los tratamientos fallan en obtener un embarazo normal con nacido vivo. Hemos visto las controversias con relación a los tratamientos histeroscópicos, de la endometriosis, los problemas inmunológicos, entre otros. Desde luego, las pacientes con problemas cromosómicos tienen que ser referidos al genetista para asesoría genética. Hoy se considera la donación de gametos o la adopción, y el diagnóstico genético preimplantación o el prenatal, en embarazos posteriores. Mientras tanto, existe la recomendación de ciertos fármacos que pudieran asociarse con embarazos exitosos en el aborto recurrente.

Entre los agentes prometedores en modular el balance están los progestágenos, como progesterona y didrogesterona, que pueden modular la producción de citoquinas asociadas al aborto recurrente, como ya se ha expresado anteriormente. En términos de salud materna, la deficiencia de vitamina B12 puede ser causa de infertilidad o aborto recurrente; se recomienda administrar ácido fólico por la alta frecuencia de mutación heterocigota y homocigota. En otra investigación por aborto recurrente, la administración de N-acetil cisteína 0.6 g asociada a ácido fólico 500 mg/día aumentó significativamente el número de embarazos de más de 20 semanas y de nacimientos vivos, comparado con la administración sola de ácido fólico. En mujeres con enfermedad celiaca y aborto recurrente, sin otras causas, se ha encontrado beneficio con la dieta libre de gluten.

Entre otros, se ha publicado que los óvulos de sildenafil, 25 mg intravaginal, 4 veces por día, por 36 días, mostraron disminución significativa de la actividad de las células asesinas naturales (NK) en sangre periférica y aumento del grosor endometrial, en pacientes con historia de aborto recurrente.

**Cuadro 1.** Diagnóstico y manejo del aborto recurrente (Kutteh W. 1999)

<i>Etiología</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Patologías</i>	<i>Diagnóstico</i>	<i>Tratamiento</i>
Genética	3-5%	Translocaciones parentales	Cariotipo parental	Asesoramiento genético Donación de gametos Selección embrionaria con PGD
Anatómica	15-20%	Útero tabicado Sinequias uterinas Incompetencia ístmico-cervical ¿Miomias submucosas?	Ecografía transvaginal Histerosalpingografía (o histerosonografía), histeroscopia Antecedentes clínicos	Resección histeroscópica de tabiques, miomas submucosos o sinequias Cercleje cervical
Endocrina	5-8%	DBT no controlada ¿Insulino resistencia? ¿SOP? Disfunción tiroidea ¿Defecto de fase lútea?	LH, FSH, E2, TSH ultrasensible   Biopsia endometrial	Metmorfina Levotiroxina Clomifeno Progesterona en fase lútea
Infecciosa	5%	Sífilis ¿Vaginosis bacteriana?	BDRL Cultivo cervical	Antibióticos
Autoinmunitaria	15-25%	Síndrome antifosfolípídico	Detección de LAC y anticuerpos anticardiolipina (IgG e IgM) Anticuerpos contra β2 glucoproteína I (IgG e IgM)	Heparina + AAS
Alloinmunitaria	<5%	¿Alloinmunitad?	Estudio de histocompatibilidad CML, pruebas de compatibilidad cruzada ( <i>crossmatch</i> )	Inmunización con leucocitos paternos
Hematológica	5%	Trombofilias hereditarias	Factor V de Leiden protrombina G20210A polimorfismo homocigoto de la MTHFR (variante termolábil)	Heparina

No debemos olvidar que las mujeres con aborto recurrente tienen el puntaje más bajo (comparadas con mujeres con embarazos de riesgo alto) en autoestima, en cada escala clínica, con diferencias estadísticamente significativas, por lo que este aspecto psicológico tiene que ser tenido en cuenta en el manejo respectivo.

## Conclusiones

En el manejo del aborto recurrente, si se identifica una causa específica, debe hacerse el tratamiento directo. La aspirina asociada a la heparina para el síndrome antifosfolipídico y el tratamiento de la vaginosis bacteriana entre las 10 y 22 semanas del embarazo con clindamicina son los únicos tratamientos probados por ensayos aleatorios controlados. Existe controversia con el empleo de la heparina en el tratamiento de las trombofilias heredadas, de la bromocriptina en la hiperprolactinemia y de la supresión de LH en las pacientes fértiles con síndrome de ovarios poliquísticos. En la amenaza de aborto en el aborto recurrente o si no se encuentra una causa, el tratamiento es empírico. La didrogesterona, derivado de la progesterona, parece ser de ayuda. No se ha probado el beneficio del reposo en cama y no tener relaciones sexuales. Es controversial el empleo de relajantes uterinos, hCG, inmunoterapia y vitaminas, en el aborto recurrente. Como se ha recordado en el aspecto genético, las parejas cuyo estado de portador de anormalidad cromosómica se confirma después de dos o más abortos, tienen un riesgo real, que es mejor que el teórico, de descendencia con anormalidades cromosómicas no balanceadas, debido a que casi todos los embriones concebidos con aneuploidías parciales se abortarán espontáneamente.

Se ha encontrado un aumento no significativo de riesgo de preeclampsia en mujeres con aborto recurrente y en mujeres tratadas por infertilidad; el *ratio* aumenta a 2.4 cuando se combina ambos riesgos; hay la hipótesis de que la infertilidad, el aborto recurrente y la preeclampsia comparten elementos de factores etiológicos comunes.

Tres cuartas partes de las mujeres con aborto recurrente tendrán un embarazo exitoso sin que se les ofrezca nada más y nada menos

que ternura, calidez y tranquilidad. Y, sobre todo, no deben emplearse tratamientos alogénicos que, además de caros, pueden causar daño eventual a la receptora, y las evidencias no han podido demostrar una clara ventaja. Siempre debe considerarse el estudio genético de la pareja y del producto de la concepción, por los hallazgos cada vez más abundantes de alteraciones génicas en el aborto recurrente.

En el cuadro 1 (véase) se aborda una síntesis del diagnóstico y tratamiento; aunque data de varios años a la fecha, todavía algunos autores la utilizan como una guía, ya que en un alto porcentaje de pacientes el aborto recurrente es de causa desconocida.

## Bibliografía

- CABRERO-ROURA, L. *Tratado de ginecología y obstetricia, ginecología y medicina de la reproducción*. 2a ed., Editorial Médica Panamericana, Madrid, 2013.
- HIBY, S. E., L. Regan, W. Lo, L. Farrell, M. Carrington y A. Moffett. "Association of Maternal Killer-Cell Immunoglobulin-Like Receptors and Parental HLA-C Genotypes with Recurrent Miscarriage", *Hum Reprod*. 23 (4), 2008, pp. 972-976.
- PACHECO, J., M. I. Michelena y P. Orihuela. "Enfoque actual del aborto recurrente", *An. Fac. Med.* 70 (2), 2009, pp. 35-43.
- PUSCHECK, E. E. y L. Cohen. "Congenital Malformations of the Uterus: The Role of Ultrasound", *Semin Reprod Med*. 26 (3), 2008, pp. 223-231.
- ROSAI J. y L. V. Ackerman. *Patología quirúrgica*. 10a ed., AMOLCA, Caracas, 2013.
- SARAVELOS, S. H., K. A. Cocksedge y T. C. Li. "Prevalence and Diagnosis of Congenital Uterine Anomalies in Women with Reproductive Failure: A Critical Appraisal", *Hum Reprod Update*. 14 (5), 2008, pp. 415-429.
- SPEROFF, Leon y A. M. Fritz. *Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad*. 7a ed., Lippincot Williams and Wilkins, Barcelona, 2007.
- TESTA, R. *Ginecología. Fundamentos para la práctica clínica*. 1a ed., Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 2011.

## 23. DESARROLLO SEXUAL ANORMAL

En los seres vivos inferiores y algunos vegetales es común que se presenten los 2 sexos en un mismo ser, lo que da lugar a que puedan fecundarse a sí mismos y reproducirse. La definición de hermafroditismo designa a una persona que reúne características de ambos sexos: el masculino y el femenino. Últimamente también se denomina a esto estados intersexuales. Como veremos más adelante, no sólo el sexo está dado por la unión de los gametos, sino que necesita una larga serie de influencias genéticas, físicas, externas, etc., por lo que se puede dividir el sexo en la forma siguiente:

- El que es definido por el cariotipo se le denomina sexo genético y es el que tomamos como base para las alteraciones intersexuales.
- El que se caracteriza por la presencia de ovarios o testículos es el sexo gonadal.
- El sexo genital se refiere a la conformación de los genitales externos e internos del individuo.
- Sexo fenotípico es el que aparenta la persona, según sus características sexuales externas, es decir, cómo vemos al individuo, como hombre o como mujer.
- El sexo psicológico o mental es el que depende del comportamiento de la persona.
- El sexo de crianza se da cuando alguien es educado como hombre o mujer, y esto se da con frecuencia en familias donde hay varias mujeres y un solo varón o a la inversa.

- El sexo legal es el que está dado por el genotipo, es decir, el sexo genético.

Hay diversas clasificaciones de intersexualidad o hermafroditismo. Se expone a continuación aquella que se nos hace más sencilla y práctica, y que define mejor el desarrollo sexual anormal. Se trata de: pseudohermafroditismo femenino, pseudohermafroditismo masculino, hermafroditismo verdadero y disgenesia gonadal.

1. Hablamos de pseudohermafroditismo femenino cuando una persona posee ovarios y sexo genético femenino, pero fenotípicamente tienen rasgos masculinos. Estos casos se incluyen en el síndrome adrenogenital.

a) Síndrome adrenogenital o hiperplasia suprarrenal congénita: Se caracteriza clásicamente por masculinización acentuada, pero con sexo gonadal y genético femenino. Es producido por un déficit metabólico congénito, pero no es una entidad única ya que se puede dar en hombres no masculinizados. Se han descrito trastornos enzimáticos cuyas causas a continuación mencionamos: déficit enzimático que bloquea la transformación del colesterol en pregnenolona; déficit de 11 beta-hidroxilasa; déficit de 18 hidroxilasa; déficit de 3 beta-ol-deshidrogenasa; déficit de 17 beta-hidroxilasa y déficit de la 21-hidroxilasa, que es la forma más frecuente (95%) de hiperplasia suprarrenal congénita y que se presenta en dos formas clínicamente diferentes: con pérdida de sal, por lo que existen importantes trastornos en el balance hidroelectrolítico con producción disminuida de cortisol, que puede conducir a la muerte; y la otra es sin pérdida de sal. En estas dos formas existe una eliminación urinaria elevada de pregnanotriol y la producción de andrógenos es elevada, por lo que las niñas muestran masculinización. Hay déficit de cortisol con aumento en la producción de ACTH. Hay una tercera forma de presentación poco frecuente que aparece tardíamente, en la adolescencia o posteriormente, y se manifiesta por hirsutismo, alteraciones menstruales y esterilidad.

El cuadro clínico de este síndrome adrenogenital se inicia desde la vida intrauterina por producción excesiva de andrógenos que producen masculinización más o menos acentuada en recién nacidas femeninas. También se puede presentar en el sexo masculino causando una

pubertad precoz. La incidencia de esta enfermedad varía en diferentes puntos del mundo; en Estados Unidos uno por cada 26 000, mientras que en Europa es de uno en 9 000 nacidos vivos.

Respecto a los genitales externos podemos observar cuadros de virilización de diversa intensidad, dependiendo del estímulo androgénico y del inicio del tratamiento adecuado. Pueden fusionarse los labios menores en la línea media, y existir un pene que puede tener uretra penéana que desemboca en el glande, pero sin que estos pliegues contengan testículos. Es más frecuente la hipertrofia del clítoris y la apariencia de escroto de los labios mayores, pero sin testículos.

Los genitales internos son atróficos de tipo femenino y no existe menstruación. Un punto importante es que el peso y la talla de estos pacientes por lo regular son mayores en comparación con personas de la misma edad, pero es frecuente el cierre prematuro de las epífisis óseas que obligan a detener el crecimiento y a tener al final una talla por debajo de lo normal. También hay un proceso de virilización prematuro, ya que aparece vello en pubis de implantación androide y posteriormente axilar. Hay desarrollo del vello en otras partes del cuerpo y el acné hace su presencia de modo precoz; las mamas no se desarrollan y no hay menstruación, así como una marcada masa muscular y extremidades cortas por el cierre temprano de las epífisis. Los ovarios son semejantes en tamaño pero no hay datos de ovulación. El sexo genético es siempre 46 xx.

El diagnóstico se hace por la sospecha clínica de una hiperplasia suprarrenal congénita, basado principalmente en: signos de virilización, cariotipo normal 46 xx apoyados en estudios de laboratorio como son las determinaciones de 17 cetosteroides en orina, las cuales se encuentran elevadas, o con mayor seguridad la determinación de 17-hidroxiprogesterona en sangre por radioinmunoanálisis, que nos permite hacer el diagnóstico del tipo más frecuente de hiperplasia suprarrenal. Para otros tipos podemos solicitar la determinación de 17-hidroxipregnenolona, pregnenolona, dehidriepiandrosterona, 11-desoxicortizol y testosterona. El diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita se puede hacer mediante una amniocentesis y determinando los metabolitos que se señalaron anteriormente.

El tratamiento está basado en compensar la deficiencia de cortisol, con lo que se inhibe parcialmente la ACTH y, por lo tanto, la excesiva estimulación de la cápsula suprarrenal y la sobreproducción de andrógenos. Los medicamentos son la hidrocortisona a dosis de 10 mg diarios, y la 9-fluorocortisona 100 mg al día; con esto se favorece la retención de sal y mejoran los resultados. Se debe controlar el tratamiento mediante la determinación de 17-hidroxiprogesterona, androstenodiona, testosterona y la actividad de la renina en plasma.

Si se aplica el tratamiento correcto se normaliza la función ovárica y, por lo tanto, el ciclo menstrual; la mujer puede entonces embarazarse si así lo desea. En ocasiones hace falta efectuar cirugía correctiva de genitales externos, que debe efectuarse en una etapa temprana de la vida. El apoyo psicológico al paciente y a los familiares es de invaluable ayuda para evitar traumas o trastornos emocionales irreversibles.

*b)* El pseudohermafroditismo femenino no originado por hiperplasia suprarrenal es un grupo mucho menos numeroso que el pseudohermafroditismo de causa suprarrenal. Entre sus características están el que son mujeres con sexo genético y gonadal femeninos, con buen desarrollo de genitales internos, pero que muestran cierto grado de masculinización en los genitales externos. Este tipo de patología se puede deber a masculinización por administración de hormonas de manera externa (aplicación de testosterona), por virilización transitoria en el embarazo (cuando hay cifras elevadas de 17-cetoesteroides), por tumores virilizantes (en ovario o cápsula suprarrenal y su tratamiento es quirúrgico) o por cualquier otra causa desconocida.

2. Hablamos de pseudohermafroditismo masculino cuando alguien tiene el sexo genético y gonadal masculinos, pero con genitales externos feminizados en diferentes niveles (leve a severo), o con genitales ambiguos y con estructuras müllerianas con distinto grado de desarrollo. Se distinguen 3 grupos de pseudohermafroditismo masculino:

*a)* Pseudohermafroditismo por fallo en la regresión de los conductos de Müller: Tienen el sexo gonadal y genético masculino y con genitales externos masculinos; existe criptorquidia (falta de descenso testicular al escroto) pero la fertilidad está conservada. Los genitales internos poseen útero y trompas poco desarrolladas, pero también los genitales

internos son masculinos. Esta patología es debida a defecto en la secreción de la hormona que inhibe el desarrollo de los conductos de Muller, mientras que el testículo fetal produce normalmente testosterona. Se transmite por herencia, ligada al cromosoma x o a un autosoma.

b) El pseudohermafroditismo masculino es causado por defectos innatos de la secreción de testosterona e incluye el pseudohermafroditismo masculino por defectos enzimáticos de la biosíntesis de la testosterona y el pseudohermafroditismo causado por defectos de la diferenciación de las células de Leydig: agenecia o hipoplasia de estas células o resistencia testicular a la gonadotropinas. Quienes presentan pseudohermafroditismo masculino por defectos enzimáticos de la biosíntesis de testosterona se caracterizan por ser personas genética y gonadalmente masculinos, con defectos en la virilización, y que va de una hipospadiaz a una feminización total. Su incidencia aproximada es de aproximadamente 10% de todos los casos de amenorreas primarias.

En la historia clínica y en la exploración física encontramos que en la pubertad tienen aspecto masculinoide, femeninoide o ambos, lo que depende de la función testicular y la receptividad de las células blanco. Un punto importante es que independientemente del sexo genético y gonadal, estas personas son educadas bajo el sexo de crianza, que generalmente es de mujer, y que repercute en el sexo psicológico. Hay casos en que se contrae matrimonio y se acude a consulta, en pareja, por esterilidad y amenorrea, por lo que antes de dar un diagnóstico debemos evaluar sus tendencias sexuales con el apoyo de un psicólogo, psiquiatra, andrólogo, etc., ya que no existe posibilidad de embarazo y es muy probable que ni ellos o su pareja sexual sepan de estas alteraciones de pseudohermafroditismo masculino.

En la exploración ginecológica los genitales externos son femeninos, pero con una minuciosa inspección y palpación nos podemos percatar de que existe escroto, pero parecen labios mayores; en lugar de clítoris tienen un pene rudimentario de tamaño variable y puede existir hipospadiaz (hendidura uretral por debajo del pene). Más a menudo los genitales externos parecen masculinos o ambiguos. Por lo anteriormente expuesto podemos decir que hay dos tipos de esta modalidad de hermafroditismo masculino: el que tiene genitales externos mascu-

linos y otro que tiene genitales externos femeninos. También existen con órganos genitales internos con desarrollo mülleriano bien realizado (femeninos con útero y trompas) y otro con un desarrollo interno rudimentario. Las mamas no se desarrollan, el vello del pubis y facial es femenino, y en otros individuos masculinos el desarrollo somático es normal. Importante mención merece que en la mayoría de casos los testículos se alojan en el conducto inguinal o intrabdominales, los cuales mediante procedimientos quirúrgicos deben de alojarse en su lugar fisiológico (si así se decide para continuar con la feminización) para evitar la malignización de testículo. El sexo genético de estos individuos es 46 XY. En estudios de laboratorio la testosterona puede estar normal o disminuida por el nivel compensatorio de las gonadotropinas y, por lo tanto, están elevadas o normales con niveles de estrógenos sin elevación. Como ya anotamos, esta patología se trasmite por herencia autonómica recesiva.

Los sujetos con pseudohermafroditismo masculino por defecto de la diferenciación de las células de Leydig, resistencia a las gonadotropinas, son personas 46 XY, con testículos, pero con agenesia o hipoplasia de las células de Leydig (que son las productoras de testosterona) y que no responden al estímulo de las gonadotropinas. La transmisión es por herencia autonómica recesiva. En la exploración física nos podemos percatar de la virilización de grado variable hasta la feminización de genitales externos. Importante es mencionar que no tienen órganos derivados del conducto de Muller. Clínicamente son, en cuanto a su fenotipo, femeninos; amenorrea primaria, Tanner mamario IV, ausencia de vello púbico y axilar, con cariotipo XY. El tratamiento de pacientes con resistencia androgénica completa incluye la afirmación de la identidad sexual, la extirpación de testículos, por la predisposición a malignizarse, y el tratamiento con estrógenos, que es necesario en las pacientes sometidas a orquidectomía al llegar a la pubertad (Síndrome de Morris).

3. Hay pseudohermafroditismo masculino por anormalidades de la acción de los andrógenos, e incluye el pseudohermafroditismo masculino por insensibilidad a los andrógenos y el pseudohermafroditismo masculino por deficiencia de la hormona 5 alfa reductasa.

a) El pseudohermafroditismo masculino por insensibilidad a los andrógenos incluye individuos con sexo genético y gonadal masculinos, con testículos que producen una cantidad normal de andrógenos pero que no actúan a nivel periférico por insensibilidad total a los andrógenos. Un caso típico de esta insensibilidad androgénica es el síndrome de feminización testicular, en cuyo caso los individuos tienen sexo gonadal y cromosómico masculino con genitales externos y caracteres sexuales secundarios femeninos. Esto también es denominado síndrome de Morris.

Es frecuente que refiera el paciente casos similares en su familia (se transmite genéticamente por un cromosoma  $x$  recesivo). Su educación y todo lo que lo rodea tiende hacia el sexo femenino. Son mujeres aparentemente normales que con frecuencia presentan hernias inguinales contenidas regularmente por los testículos. Los genitales externos son femeninos, aunque hipoplásicos, y en los internos no están desarrolladas las estructuras müllerianas. Si no se extirpa la transformación maligna testicular, varía de 3.5% hasta 50% dependiendo de la edad del individuo.

Los caracteres sexuales secundarios son femeninos con talla elevada, pero en ocasiones hay un aspecto enucoide, aunque normalmente son mujeres bellas. Las mamas están desarrolladas y no hay hirsutismo ni desarrollo de los conductos de Wolf, pero el testículo fetal produce la hormona inhibitoria del conducto de Müller.

El tratamiento consiste en extirpar ambos testículos para evitar su malignización y a menudo hay que realizar una neo-vagina y la administración de una terapia hormonal con estrógenos para evitar trastornos menopáusicos y para que se conserve fenotípicamente la forma femenina.

Hay otra forma de feminización testicular llamada incompleta o insensibilidad parcial a los andrógenos, en cuyos extremos se encuentran casos con feminización casi total (síndrome de Lub) y en el otro extremo personas fenotípicamente masculinas (síndrome de Reifeinstein). Algunos individuos pueden tener familia y en otros existe oligospermia o azospermia.

b) Existe el pseudohermafroditismo por deficiencia de la 5 alfa-reductasa, también llamada hipospadia perineoescretal; estos son casos de un pseudohermafroditismo incompleto: genitales externos, al nacer, de aspecto femenino con hipertrofia del clítoris e hipospadia, generalmen-

te registradas como del sexo femenino. Su cariotipo es 46 XY y tienen testículos normales y funcionales. Hay vagina, pero en la pubertad se produce una masculinización marcada.

4. El hermafroditismo verdadero se define como la presencia de tejido ovárico y testicular al mismo tiempo, con un sexo cromosómico que puede ser masculino o femenino. La clasificación toma en cuenta el sexo cromosómico, la disposición del tejido gonadal, que puede ser:

- Lateral (ovario de un lado y testículo de otro)
- Bilateral (ovario y testículo de ambos lados)
- Unilateral (ovario más testículo de un lado y ovario y testículo del otro)
- La conformación general del sistema urogenital, donde se emplea el esquema de las alteraciones.

Para el registro civil se toma en cuenta principalmente el sexo genético, aunque algunos sistemas extranjeros los clasifican según la alteración que presenten, como aspectos de la malformación que impidan fenotípicamente identificar el sexo; afortunadamente, como hemos apuntado, el sexo genético se puede identificar fácilmente.

A la exploración física encontramos que más de 65% de casos hay glándulas mamarias desarrolladas, pero muchas tienen aspecto varonil. En casi 50% de individuos hay hernias inguinales y con frecuencia las responsables de esto son las gónadas; pero también puede serlo otra víscera, como el útero.

Los genitales externos varían con la edad del individuo según la producción hormonal, la cual es más perceptible cerca de la pubertad; sin embargo, los rasgos importantes ya están definidos en el periodo embrionario. En los casos en que se presenta el aspecto masculino, se posee uretra y pene, aunque su orificio se encuentra un poco por abajo del orificio extremo del pene, en la cara inferior y un poco atrás. En otros casos, el falo tiene la forma del pene, con glande y prepucio casi de tamaño normal, pero no contiene uretra ya que desemboca en la base del pene, bien por un orificio o en forma de un introito vulvar. Si el pene (falo) cubre este lugar tiene un aspecto de genitales externos masculinos con un

escroto que suele estar dividido en dos; si se acentúa en un solo lado es que hay generalmente una gónada o el útero en la bolsa escrotal. En casos predominantemente femeninos se habla de labios mayores siempre y cuando no tenga falo grande o predominante.

En los genitales internos por lo regular existe un útero, en muchas ocasiones bien desarrollado o un poco atrofiado, con endometrio, por lo que hay menstruación en poco más de 50% de individuos. Puede estar atrofiada o poco desarrollada la trompa uterina del lado que hay testículo. La vagina suele estar permeable con diferentes tamaños de profundidad y calibre.

Según la distribución lateral de las gónadas se distinguen hermafroditas laterales, unilaterales y bilaterales (esta clasificación no es universal). Los testículos en hermafroditas se pueden encontrar con más frecuencia en el saco escrotal o en el canal inguinal, dando la impresión de una hernia. Los ovarios por lo común están en situación normal. El cuadro histológico puede demostrar un predominio de tejido en el ovoteste. La confirmación genética del hermafrodita puede ser un xx o un xy, lo que obliga a considerar la constitución histológica, pues los testículos y los ovarios se presentan tanto en unos como en otros.

5. Disgenesia gonadal. Esta patología es un síndrome que se caracteriza por la falta de células germinales, y presenta genitales externos e internos femeninos. Se pueden demostrar los ovarios, pero carecen de células germinales, por lo que presentan una marcada hipoplasia y en los genitales externos infantilismo. Tras estudios de laboratorio resultan elevadas las gonadotropinas y el sexo cromosómico puede ser:

- Disgenesia gonadal femenina xx
- Disgenesia gonadal masculina xy (síndrome de Swyer)
- Disgenesia gonadal 45 x0 (síndrome de Turner)
- Mosaicismo

Clasificación:

- Disgenesia gonadal pura sin malformaciones
- Disgenesia gonadal y enanismo: síndrome de Rossle

- Disgenesia, enanismo y malformaciones múltiples: síndrome de Bonnevie-Ullrich
- Síndrome de Klinefelter genuino, 47 XXY

El cuadro clínico está dado por falta de antecedentes familiares, en especial el de Turner y Bonnevie-Ullrich, pero la disgenesia gonadal XX se presenta en hermanos. En ocasiones, debido a las malformaciones, se fallece al nacer o poco tiempo después, pero se destaca la talla corta (enanismo), no crecimiento mamario, amenorrea y escaso vello en pubis y axilas. El cuello suele ser corto y ensanchado, hay casos de retraso mental y alteraciones de la columna. Los genitales internos son atróficos y los ovarios muestran tan solo unas cintillas color nacaradas carentes de elementos geminales. Los genitales externos muestran infantilismo (falta de desarrollo).

El diagnóstico se hace por los valores hormonales de estrógenos y andrógenos muy bajos, amenorrea primaria, características sexuales poco desarrolladas o malformaciones. Si hay falta de útero y el cariotipo es masculino, estamos frente a una feminización testicular. Cuando hay aplasia de vagina y cariotipo 46 XX estamos ante un síndrome de Rokitanski, y cuando existe útero la determinación del cariotipo XO o XY nos dará un síndrome de Turner o uno de Swyer. En ocasiones se debe llegar a una laparotomía o laparoscopia para llegar al diagnóstico correcto con las debidas tomas de biopsias.

El síndrome de Klinefelter se caracteriza por ser cariotipo 47 XXY, ginecomastia, testículos pequeños sin espermatozoides pero con células de Leydig, aumento de FSH, sin aumento de estrógenos (hipogonadismo), disminución de la aparición de los caracteres sexuales secundarios, fenotipo masculino, debilidad y, en algunos casos, retraso mental. Se diagnóstica principalmente en la pubertad.

## Bibliografía

AYALA, R. A. *Medicina de la reproducción humana*. 2a ed., Editores de Textos Mexicanos, México, DF, 2006.

- BECKMANN, R. B. C. *et al.* *Obstetricia y ginecología*. 7a ed., The American College of Gynecologists and Obstetricians, Estados Unidos, 2015.
- BEREK, J. S. *Ginecología de Novak*. 14a ed., Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2008.
- BONILLA MUSOLES, F. y A. Pellicer. *Obstetricia, reproducción y ginecología básicas*. 1a ed., Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 2008.
- SPEROFF, L. O. Y A. M. Fritz. *Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad*. 7a ed., Lippincott Williams and Wilkins, Estados Unidos, 2006.



## 24. ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

En la república mexicana, las enfermedades de transmisión sexual (ETS) representan un grave problema de salud tanto sexual como reproductiva, no sólo en los grupos de más riesgo, sino también en aquellas mujeres de nuestra población en general que padezcan inadvertidamente una infección de este tipo o que tengan contacto sexual sin protección con una pareja que padezca una ETS. Entre 20% a 50% de las pacientes con una ETS tienen una infección coexistente. Por tanto, cuando se confirma una infección, deben sospecharse también otras infecciones. Según la NOM-039-SSA2-2002, estas infecciones ocupan los cinco primeros lugares en la demanda de consulta en el primer nivel de atención médica, y está entre las 10 principales causas de morbilidad general entre edades comprendidas de 15 a 44 años de edad.

Por lo anterior, la Organización Mundial de la Salud recomienda como estrategia fundamental para la prevención de las ETS y el SIDA el diagnóstico oportuno, tener acceso a un tratamiento adecuado y la prevención. Estas ETS causan enfermedades agudas del aparato genital femenino que pueden causar esterilidad, y si no se diagnostica y se da el tratamiento adecuado, puede llegarse incluso a la muerte. Sus consecuencias sociales, económicas y psicológicas sólo son superadas por el cáncer ginecológico posterior a los 25 años de edad. La microbiología del tracto genital femenino es compleja, ya que pueden aislarse comúnmente una gran variedad de bacterias aeróbicas y anaeróbicas, hongos, virus, parásitos y bacterias; el *Lactobacillus acidophilus* está presente en gran proporción e interviene en el con-

trol de la infección vaginal. Los mecanismos de defensa del epitelio vaginal son básicamente tres:

1. La flora de lactobacilos denominada bacilos de Doderlein, que mantienen un PH ácido (3.8-4.2). También la producción de peróxido de hidrógeno actúa como un tóxico para la flora anaerobia.
2. En las secreciones vaginales existen sustancias con acción antibacteriana (lisozimas, lactoferrina, zinc, fibronectina, etc.) y actúan como factor mecánico al ser expulsadas.
3. También el factor inmunitario interviene en la protección vaginal, ya que la inmunidad humoral y la actividad fagocitaria que presentan los monocitos y neutrófilos polinucleares ayudan a frenar la infección.

## Enfermedades de transmisión sexual

*ETS que causan úlceras genitales (véase el cuadro 1)*

1. Chancro blando (Chancroide). El chancro blando, también denominado cancroide, es una ETS poco frecuente en nuestro país, pero común en el sudoeste asiático y en algunas zonas de África, aunque se ha informado de un aumento de su incidencia en países desarrollados. El microorganismo que causa esta enfermedad es el *Haemophilus ducreyi*, bacteria Gram negativa que se incuba en un periodo de dos a cinco días, que pueden llegar a 14 días. Su diagnóstico se realiza por la presencia de una mácula inflamatoria, que es una manifestación clínica característica; esta es muy dolorosa, bien circunscrita y rodeada de tejido eritematoso. Su base está cubierta por exudado de tejido necrótico purulento.

La lesión típica es la presencia de una úlcera blanda, rodeada de múltiples úlceras de menor tamaño no induradas (de ahí su nombre). Posteriormente puede evolucionar a una gran úlcera supurativa y muy dolorosa. Estas lesiones por lo común se localizan en la vagina, la horquilla, los labios menores y mayores, el área perianal, etc. Más de la mitad de los casos presenta linfadenopatía inguinal y pueden ser uni-

laterales en 65% de los casos. Hay que cuidar estas linfadenopatías inguinales ya que se pueden ulcerar y supurar.

El estudio de laboratorio para confirmar este diagnóstico es el cultivo o confirmación del *Haemophilus ducreyi*, raspando la lesión ulcerada o aspirando los ganglios inguinales. Se sugiere que la inserción de la aguja y la extracción del material no se haga directamente en el ganglio afectado: se debe puncionar en piel sana hasta llegar a la zona afectada para la aspiración de líquido.

El diagnóstico diferencial se hace con el herpes, el linfogranuloma venéreo y el granuloma inguinal. Pero con lo que puede confundirse más es con la sífilis, a la que siempre habrá que excluir mediante la prueba de iluminación en campo oscuro. Se debe efectuar bajo consentimiento informado la prueba de VIH. Las alternativas de tratamiento son: Azitromicina 1 gr VO, dosis única, o Ceftriaxona 250 mg IM, dosis única, o Ciprofloxacina 500 mg VO, 2 por día durante 3 días, o Eritromicina base 500 mg VO, 4 por día durante 7 días.

2. Herpes genital. Se han reconocido más de 80 virus del herpes, de los cuales sólo cinco se asocian con el ser humano. El virus del herpes simple (VHS) pertenece a la familia herpetoviridae y se divide en VHS 1, VHS 2, virus de la varicela zoster, virus de Epstein-Barr y citomegalovirus. En los casos del VHS tipo 1 y 2 sólo puede haber distingo por el análisis de restricción –endonucleasa del DNA viral.

El VHS 2 es el responsable de la mayor parte de las infecciones genitales; algunos autores mencionan que el tipo 1 puede aparecer en esta región como infección. La infección por el herpes virus tipo 1 se presenta regularmente en la infección orofaríngea y ocular. Ambos virus se pueden presentar en la infección genital neonatal, ocular y del sistema nervioso central. La presentación clínica de la infección por herpes sea tipo 1 o 2 es similar, aunque difieren en el curso clínico y en la tasa de recidivas en el tipo 2. Algunos autores distinguen tres fases de esta enfermedad:

a) Infección primaria. Es la causada por primera vez por el VHS 1 o 2, frente a lo cual el organismo carece de anticuerpos. Penetra la piel y se replica en la dermis y epidermis (puede haber lesión visible o no). Este virus penetra las neuronas cutáneas y migra centripetamente, a través de los axones, hasta los cuerpos neuronales de los ganglios. Cuando

esta infección primaria se cura el virus persiste en los ganglios (fase latente). La reactivación de la enfermedad se debe a diversos estímulos no bien descritos, lo cual provocará la migración centrífuga del genoma viral por medio de los nervios sensoriales periféricos hasta la superficie mucosa y cutánea.

La infección del tipo 1 regularmente se produce en forma precoz en la infancia y en edades menores que en el caso del tipo 2. La más frecuente es el herpes de tipo labial o bien la gingivoestomatitis y faringitis con fiebre, amén de malestar general, dolor en músculos y adenopatías cervicales. La fiebre permanece entre 2 a 7 días, y pueden extenderse las lesiones a la lengua, la orofaringe y la cara. Los anticuerpos producidos por el VHS tipo 2 aparecen después de la relación sexual con un individuo infectado. El periodo de incubación es de uno a seis días con una media de seis días. El contagio se produce por el contacto con las lesiones ulcerativas activas o con enfermos secretores asintomáticos. La infección primaria es asintomática en 70% de casos, por lo que hay una elevada incidencia de anticuerpos anti VHS que no han dejado las lesiones características.

b) Fase latente. Se da cuando el virus es transportado de los cuerpos neuronales a los ganglios; se desconoce el tiempo que transcurre desde la infección hasta la diseminación del virus a los ganglios.

c) Infección secundaria. El virus se disemina a través de los nervios sensoriales periféricos hasta las superficies cutáneas mucosas en forma centrífuga. No se sabe qué ocasiona la reactivación endógena de la infección por VHS, pero en los individuos inmunocomprometidos la pueden desencadenar los estados de estrés, las enfermedades infecciosas, la utilización de corticoides, etc. Esta enfermedad se considera crónica y aproximadamente 80% de individuos tienen una recidiva al cabo de 12 meses. La prevalencia en la población es de 20% en países desarrollados y de más de 60% en los países en vías de desarrollo.

El diagnóstico se realiza por la presencia de pequeñas vesículas de contenido claro y halo eritematoso. En un inicio se pueden distribuir en forma de racimo, localizadas en un área chica; posteriormente se diseminan de manera bilateral por los labios mayores y menores, pero también pueden afectar el periné, el área perianal y el monte de Venus.

Las infecciones en la vagina son menos frecuentes, pero el cuello uterino es afectado con mucha frecuencia. En la tercera parte de pacientes hay fiebre, malestar general, dolor de cabeza y mialgias. La sensación urente puede preceder a la aparición de las vesículas unas horas antes. Generalmente aparecen estas lesiones seis días después del contagio, luego de lo cual evolucionan a úlceras erosionadas superficialmente. En esta etapa hay sensación urente, prurito y dolor, que aumenta cuando se toca la lesión. En la mitad de los casos hay linfadenopatía inguinal y hay disuria y proctitis en las mujeres que practican el sexo anal. La rectosigmoidoscopia puede revelar estas lesiones a una distancia no mayor de 10 centímetros del esfínter anal. Esta fase puede durar hasta dos semanas y posteriormente hay aparición de costras, que sanan espontáneamente sin dejar cicatriz. La fase de contagio dura alrededor de tres semanas en total, y puede durar la linfadenopatía 1 a 2 meses. Se debe de excluir infecciones concomitantes al VHS.

En las infecciones secundarias o recidivantes los signos y síntomas son similares pero de menor intensidad. El momento más importante de la presencia de estos signos y síntomas y la diseminación de la enfermedad se observa en los primeros 2 a 3 días y la duración total es de 7 a 10 días. En algunos pacientes las recidivas suelen ser muy leves o asintomáticas, cuando se localizan exclusivamente en el cuello del útero, por lo que puede transmitirse fácilmente la infección. Igualmente puede suceder que las infecciones recidivantes sean de mayor gravedad que la infección primaria.

El diagnóstico se realiza mediante la visión directa de lesiones, los signos y síntomas, amén de colposcopia, citología y el de certeza con la demostración en cultivo, inmunofluorescencia o PCR para VHS 1 o 2.

Las complicaciones más frecuentes son la encefalitis y la neumonitis con alta mortalidad. Esta infección se asocia con frecuencia con el cáncer del cuello uterino.

El tratamiento con Aciclovir constituye un medicamento seguro y eficaz para la terapia en casos de estas enfermedades causadas por el VHS 1 o 2, primaria o recidivante. Las opciones de tratamiento son: Aciclovir 400 mg vía oral, 3 al día por 5 días, o Aciclovir 200 mg vía oral, 5 al día por 5 días, o Famciclovir 250 mg, 2 al día por 5 días, o Velaciclovir 1gr,

vía oral, 2 al día por 5 días, o Velaciclovir 1 gr, 1 vez al día por 7 días. Si falla el tratamiento se debe de investigar la coexistencia de *Haemophilus ducreyi* o *Calymmatobacterium granulomatis*.

Para la mujer embarazada que presenta vhs, dadas las altas probabilidades de infección del recién nacido (se calcula que se da en 50% de los casos), se ha sugerido Aciclovir 200 mg vía oral 4 veces al día, iniciando una semana antes de la fecha prevista del parto.

El tratamiento para el herpes genital recurrente es como sigue: Aciclovir 400 mg vía oral, 3 veces al día por 5 días, o Aciclovir 200 mg vía oral, 5 veces al día por 5 días, o Aciclovir 800 mg vía oral, 2 veces al día por 5 días, o Velaciclovir 500 mg vía oral, 2 veces al día por 5 días.

3. Granuloma inguinal (Donovanosis). Es una enfermedad de transmisión sexual que tiene una progresión lenta, y consiste básicamente en una úlcera que afecta tanto áreas genitales como inguinales. En México no es muy frecuente, ni en países occidentales. Nueva Guinea es uno de los lugares con mayor número de casos. El agente etiológico del granuloma inguinal es una bacteria Gram negativa (*Calymmatobacterium granulomatis*) que tiene un periodo de incubación de 1 a 12 semanas.

La presentación clínica de este padecimiento consiste en la aparición de un nódulo subcutáneo, localizado generalmente en los labios menores, que erosiona lentamente la superficie y forma una masa granulomatosa de forma progresiva, no dolorosa. No hay linfadenopatía inguinal, pero puede haber inflamación regional, que abarca las ingles. Una secuela importante y frecuente es una escara que loide despigmentada. Cuando esta lesión es extensa hay deformidad anatómica de los genitales externos, con elefantiasis y estenosis de los orificios vaginal, uretral y anal.

El diagnóstico se hace mediante toma de biopsia de la lesión o imprevista donde se demuestran los cuerpos de Donovan.

El tratamiento consiste en: Doxiciclina 100 mg vía oral, cada 12 h por 3 semanas, o Trimetoprim más sulfametoxazol 160/800 mg vía oral, cada 12 h por 3 semanas, o Ciprofloxacina 750 mg vía oral, cada 12 h por 3 semanas, o Eritromicina o Azitromicina.

4. Linfogranuloma venéreo. También llamada enfermedad de Nicholas-Favre, es una infección de transmisión sexual frecuente en zonas tropicales y subtropicales. En países desarrollados es rara su pre-

sentación. Esta enfermedad es producida por la *Chlamydia trachomatis*, inmunosubtipos L1, L2 y L3. Su periodo de incubación es de 30 días. El cuadro clínico se caracteriza por una pequeña úlcera menor a un centímetro de diámetro, localizada en los labios mayores o menores; regularmente no genera sintomatología. En esta fase de la enfermedad los ganglios linfáticos inguinales están aumentando de tamaño y son móviles. Después de 15 días, que se pueden prolongar a un mes y medio del contacto inicial, los ganglios inguinales aumentan de tamaño y hay piel eritematosa que los cubre. De estos casos, en 33% la afección ganglionar inguinal es bilateral y causa necrosis. Se deben aspirar para evitar las fístulas espontáneas múltiples. La obstrucción linfática provoca edema vulvar y elefantiasis de los ganglios externos. Puede haber fiebre, cefalea y ataque al estado general. Es importante puntualizar que la presencia de ganglios inguinales, aumentados de tamaño y fístulas, es característica del linfogranuloma venéreo.

El diagnóstico se realiza mediante la demostración por serología o fijación del complemento, por medio de demostración directa con pruebas inmunofluorescentes de *Chlamydia trachomatis* serotipos L1, L2 y L3. No está indicada la biopsia.

El tratamiento a elegir es: Drenaje de los bubones por aspiración ante su inminente ruptura. Doxiciclina 100 mg vía oral, cada 12 h por 3 semanas, o Eritromicina 500 mg vía oral, cada 6 h por 3 semanas.

5. Sífilis. Es una enfermedad crónica producida por el *Treponema pallidum*, el cual produce varias manifestaciones clínicas; es contagiosa durante los estadios primario, secundario y durante el primer año del periodo de latencia. Este microorganismo penetra la piel y las mucosas, y el periodo de incubación es de 10 días a tres meses.

La sífilis primaria está caracterizada por un chancro duro, el cual es indoloro y, por lo general, solitario. Éste aparece en la piel de la vulva, la vagina o el cuello uterino. Es común encontrarse lesiones extragenitales en la enfermedad avanzada y aparecen adenopatías regionales indoloras. Aunque no instauramos tratamiento, hay una mejoría notable entre 2 y 6 semanas.

La sífilis secundaria se considera una enfermedad sistémica que aparece después de la diseminación hematogena del organismo, de

seis semanas a seis meses después del chancro primario. Las manifestaciones pueden ser múltiples, como el exantema maculopapuloso clásico en las palmas y en las plantas; se pueden desarrollar en la vulva manchas mucosas y condiloma plano, lesiones grises-blancas gruesas. Por lo común son indoloras y se asocian a adenopatías dolorosas. Estos síntomas desaparecen en alrededor de 2 a 6 semanas.

Se denomina sífilis latente a un estadio secundario que no ha sido tratado y cuyo intervalo de duración es muy variable, desde 2 a 20 años. Se caracteriza por lesiones muco-cutáneas que son infecciosas y, en general, se exacerban las manifestaciones de la sífilis secundaria. Durante la fase latente tardía (más de un año) la enfermedad no se transmite por contacto sexual, pero el treponema sí puede infectar al feto a través de la barrera placentaria.

La sífilis terciaria, en más de 33% de casos, aparece en enfermos no tratados o tratados de manera inadecuada. Afecta los sistemas cardiovascular, nervioso central y musculoesquelético, produciendo múltiples trastornos (endarteritis, aneurismas, insuficiencia aórtica, demencia, paresias generalizadas, atrofia óptica y pupilar de Argyll Robertson, que es patognomónica de la sífilis terciaria, etc.). La característica de esta fase es el goma sífilítico, que es la formación de granulomas en la piel y en el hueso. Se debe descartar la neurosífilis realizando una prueba de absorción fluorescente de anticuerpos treponémicos en líquido cefalorraquídeo.

El diagnóstico se realiza por observación en campo oscuro y pruebas de fluorescencia directa del exudado de las lesiones o de los tejidos. La prueba serológica VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) es inespecífica, por lo que se deben emplear pruebas definitivas como las antes descritas.

El tratamiento de la sífilis primaria y secundaria es: penicilina G benzatínica 2.4 millones de UI, dosis única por vía intramuscular.

En el caso de alergia a la penicilina: doxiciclina 100 mg, vía oral, cada 12 hrs durante 4 semanas, o Tetraciclina 500 mg, vía oral, cada 6 hrs, durante 2 semanas, o eritromicina 500 mg, vía oral, cada 6 hrs durante 2 semanas.

Tratamiento de la sífilis terciaria: penicilina G benzatínica 7.2 millones de UI, vía intramuscular, dividida en tres dosis de 2.4 millones, con intervalo de una semana.

**Cuadro 1.** Enfermedades que causan úlceras genitales

<i>Enfermedades que causan úlceras genitales</i>	<i>Características</i>	<i>Diagnóstico</i>	<i>Alternativas de tratamiento</i>	<i>Generalidades</i>
Chancro blando (chancroide)	Úlcera genital dolorosa	Cultivo o confirmación del <i>Haemophilus ducreyi</i>	Azitrimicina 1 gr vo dosis única o Ceftriaxona 250 mg IM dosis única o Ciprofloxacina 500 mg vo, 2 por día, por tres días o Eritromicina base 500 mg vo, 4 por día, por 7 días	Si se confirma el caso, realizar prueba de detección de sida. Pacientes resistentes a tratamiento ver coexistencia virus herpes simples 1y 2
Herpes genital (primer episodio)	3 o más vesículas o úlceras dolorosas con prueba de Szanck positiva	Demostrar en cultivo, inmunofluorescencia o PCR, Herpes simples 1y 2	Aciclovir 400 mg vo, tres por día, por 5 días o Aciclovir 200 mg vo, 5 por día, por 5 días o Famciclovir 250 mg, 2 por día, por cinco días o Velaciclovir 1 000 mg vo, 2 por día, por 5 días o Velaciclovir 1 gr, 1 por día, por 7 días	Si falla el tratamiento, debe investigarse coexistencia de <i>Haemophilus ducreyi</i> o <i>Calymmatobacterium granulomatis</i>

(Continúa)

Enfermedades que causan úlceras genitales	Características	Diagnóstico	Alternativas de tratamiento	Generalidades
Herpes genital recurrente (más de seis episodios por año)			Aciclovir 400 mg vo, tres por día, por 5 días o Aciclovir 200 mg vo, 5 por día, por 5 días o Aciclovir 800 mg vo, 2 por día, por 5 días o Valaciclovir 500 mg vo, 2 por día, por 5 días	Si no responde a este tratamiento se considerará herpes grave o complicado
Granuloma inguinal	Úlcera dolorosa y fácilmente sangrante en genitales	Demostración por biopsia o impronta de los cuerpos de Donovan	Doxiciclina 100 mg vo cada 12 hrs, por 3 semanas o Treimetoprim + sulfametoxazol 160/800 mg vo, cada 12 hrs por 3 semanas o Ciprofloxacina 750 mg vo cada 12 hrs, por 3 semanas o Eritromicina o Azitromicina	Vigilar la desaparición de la úlcera posterior al tratamiento; en caso contrario, realizar nueva biopsia en sacabocado
Linfogranuloma venéreo	Toda paciente con úlcera genital acompañada de linfadenopatía inguinal o femoral	Demostración por serología o fijación del complemento 1 mayor de 65 de <i>Chlamydia trachomatis</i> serotipos L1, L2 y L3. No está indicada la biopsia	Drenaje de los bubones por aspiración ante su inminente ruptura. Doxiciclina 100 mg vo, cada 12 hrs, por 3 semanas o Eritromicina 500 mg vo, cada 6 hrs por 3 semanas	Vigilancia de la paciente hasta la desaparición de los signos y síntomas

(Concluye)

Enfermedades que causan úlceras genitales	Características	Diagnóstico	Alternativas de tratamiento	Generalidades
Sífilis primaria	Úlceras genitales únicas o múltiples en genitales de bordes elevados, duros, bien definidos y no dolorosas	Identificación del <i>Treponema Pallidum</i> en microscopio de campo oscuro, inmunofluorescencia o identificación por biopsia	Penicilina G Benzatínica 2.4 millones de UI, dosis única. Alergia a la penicilina: Doxiciclina 100 mg vo, cada 12 hrs por 4 semanas o Tetraciclina 500 mg vo, cada 6 hrs por 2 semanas o Eritromicina 500 mg vo, cada 6 hrs por 2 semanas	Seguimiento con pruebas serológicas cuantitativas a los 3, 6 y 12 meses. En pacientes con VIII, el seguimiento es a los 3, 6, 9, 12 y 24 meses
Sífilis secundaria	Presencia de exantema cutáneo, condilomas planos en región anogenital y pápulas en palmas y plantas	Diagnóstico por antecedente, reacción serológica (VDRL) y confirmación del <i>T. Pallidum</i>	Igual que en el caso de la sífilis primaria	Igual que en el caso de la sífilis primaria
Sífilis terciaria	Se caracteriza por el goma sífilítico	Identificación del <i>T. Pallidum</i>	Penicilina G Benzatínica 7.2 millones de UI IM, dividida en 3 dosis de 2.4 millones con intervalo de una semana	Seguimiento de mejoría clínica y pruebas serológicas cuantitativas

## ETS caracterizadas por uretritis y cervicitis (véase el cuadro 2)

**Cuadro 2.** Enfermedades causadas por cervicitis y uretritis

Enfermedades caracterizadas por uretritis y cervicitis	Características	Diagnóstico	Alternativas de tratamiento	Generalidades
Uretritis y cervicitis gonocócica	Flujo purulento o purulento por uretra o cérvix	Demostración por cultivo, reacción en cadena de ligasa (LCR) o de PCR de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> en secreción cervical, uretral u orina	Ceftriaxona 125 mg IM, dosis única o Ciprofloxacina 500 mg VO, dosis única o Ofloxacina 400 mg VO, dosis única o Azitromicina 1 gramo VO, dosis única Doxiciclina 100 mg VO, cada 12 hrs por 7 días o Cefixime 400 mg VO, dosis única	En caso de fallar el tratamiento, investigar la coexistencia de <i>Chlamydia trachomatis</i> , por lo que se sugiere dar tratamiento para estos dos microorganismos
Uretritis no gonocócica	Secreción uretral purulenta o hialina y ausencia de <i>N. Gonorrhoeae</i>	Aislamiento de <i>Chlamydia T</i> , por cultivo, PCR o LCR	Azitromicina 1 gr VO, dosis única o Doxiciclina 100 mg VO, cada 12 hrs por 7 días o Eritromicina 500 mg VO, cada 6 hrs por 7 días o Ofloxacina 300 mg VO, cada 12 horas por 7 días o Levofloxacina 500 mg VO, cada 24 hrs por 7 días	Cuando hay falla en el tratamiento, se deben investigar otros agentes causales como <i>Ureplasma U.</i> , <i>Tricomonas</i> , etcétera

(Concluye)

Enfermedades caracterizadas por uretritis y cervicitis	Características	Diagnóstico	Alternativas de tratamiento	Generalidades
Cervicitis mucopurulenta	Pacientes con secreción mucopurulenta a través de cérvix	Confirmación por PCR, cultivo LCR, etc. <i>Chlamydia trachomatis</i> y/o <i>Neisseria G.</i>	Ceftriaxona 125 mg IM, dosis única	Cuando hay falla en el tratamiento, se deben investigar otros agentes causales
Infección por <i>Chlamydia trachomatis</i>	Secreción mucopurulenta o hialina por uretra	Aislamiento de la <i>Chlamydia trachomatis</i> por lcr, inmunofluorescencia y/o pruebas de amplificación de ácido nucleico	Azitromicina 1 gr vo, dosis única o Doxiciclina 100 mg vo, cada 12 hrs por 7 días o Eritromicina 500 mg vo, cada 6 hrs por 7 días o Ofloxacina, 300 mg cada 12 hrs por 7 días	Cuando hay falla en el tratamiento, se deben investigar otros agentes causales

1. La cervicitis se caracteriza por una gran inflamación de la mucosa y submucosa del cuello uterino. En la histología se pueden identificar infiltración de células inflamatorias agudas, además de necrosis ocasional de las células epiteliales. Los patógenos más comunes en la cervicitis mucopurulenta son: *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*, ambas transmitidas por contacto sexual. Esta cervicitis mucopurulenta se identifica en la exploración macroscópica por especuloscopia del cérvix o colposcopia.

La *Chlamydia trachomatis* es el organismo de transmisión sexual más frecuente en Estados Unidos, ya que aparecen más de cuatro millones de nuevas infecciones por año. En México es común esta infección, que supera incluso a la *Neisseria gonorrhoeae*, según algunos autores. En Estados Unidos casi la mitad de mujeres sexualmente activas tienen títulos positivos de anticuerpos por microinmunofluorescencia frente a *Chlamydia*. Entre los factores de riesgo se encuentran mujeres menores

de 24 años de edad, de nivel socioeconómico bajo, con múltiples parejas sexuales y solteras.

Los signos y síntomas que se presentan con mayor frecuencia son: infección asintomática en 40% de casos, que puede persistir durante varios años; se refiere tener flujo vaginal, menor cantidad de sangrado menstrual (oligomenorrea) y sangrado transvaginal posterior a la relación sexual. El examen del cuello uterino está erosionado y friable, con salida de material purulento amarillo-verdoso a través del cérvix.

El diagnóstico definitivo se realiza por aislamiento de la *Chlamydia trachomatis*, por cultivo, pruebas de tinción fluorescente directa con anticuerpos monoclonales de cuerpos elementales de *Chlamydia trachomatis* o pruebas de amplificación de ácido nucleico.

El tratamiento consiste en los siguientes esquemas: Azitromicina 1 g vía oral dosis única, o Doxiciclina 100 mg vía oral, cada 12 h por 7 días, o Eritromicina 500 mg vía oral, cada 6 h por 7 días, u Ofloxacina 300 mg, cada 12 h por 7 días. Este esquema se puede utilizar también en la uretritis no gonocócica.

2. En cuanto a la infección causada por la *Neisseria gonorrhoeae*, el grupo de edad más afectado se encuentra entre los 15 y los 19 años de edad. Los factores de riesgo son los mismos que para la *Chlamydia trachomatis*, aunque es mayor la incidencia en hombres con una relación de 1.5 a 1. Es más probable la infección por vía sexual en un primer encuentro del hombre a la mujer (de 50% a 90%) que de la mujer al hombre (menor a 25%). La *Neisseria gonorrhoeae* es un diplococo Gram negativo que infecta el tracto genital y urinario, la faringe y la diseminada. El periodo de incubación es de 3 a 5 días.

Entre los signos y síntomas podemos darnos cuenta de que a menudo esta enfermedad es asintomática, pero puede presentar leucorrea, secreción purulenta a través del cérvix, disuria y sangrado uterino anormal. Como sucede en la infección por la *Chlamydia trachomatis*, hay un alto porcentaje de pacientes estériles, causa frecuente de consulta. El diagnóstico es a través de cultivo, reacción en cadena de ligasa (LCR) o de PCR de *Neisseria gonorrhoeae* en secreción cervical, uretral o en la orina.

El tratamiento para la cervicitis como para la uretritis es: Ceftriaxona 125 mg intramuscular dosis única, o Ciprofloxacina 500 mg, vía oral,

dosis única, u Ofloxacina 400 mg, vía oral, dosis única, o Azitromicina 1 gramo, vía oral, dosis única, o Doxiciclina 100 mg, vía oral, cada 12 h por 7 días, o Cefixime 400 mg, vía oral, dosis única.

*Enfermedades caracterizadas por flujo vaginal (véase el cuadro 3)*

**Cuadro 3.** Enfermedades caracterizadas por flujo vaginal

<i>Enfermedades caracterizadas por flujo vaginal</i>	<i>Características</i>	<i>Diagnóstico</i>	<i>Alternativas de tratamiento</i>	<i>Generalidades</i>
Candidiasis ( <i>Candida albicans</i> )	Flujo vaginal blanco acompañado de prurito	Identificación de pseudohifas	Itroconazol 200 mg vo, cada 12 hrs, por un día o Fluconazol 150 mg vo, dosis única o Clorimazol 100 mg, vía vaginal, dos tabletas diarias por 3 días	En fallas del tratamiento, investigar asociación con otras enfermedades de transmisión sexual, en especial gonorrea y Chlamydia T.
Tricomoniasis ( <i>Trichomonas vaginalis</i> )	Flujo vaginal, por lo común de amarillo a gris, con mal olor, con edema o eritema de vulva	Identificación de Trichomonas en el examen directo en fresco	Metronidazol 2 gr vo, dosis única o Metronidazol 500 mg vo, cada 12 hrs por 7 días	En fallas del tratamiento, investigar asociación con otras enfermedades de transmisión sexual, en especial gonorrea y Chlamydia T.

(Concluye)

<i>Enfermedades caracterizadas por flujo vaginal</i>	<i>Características</i>	<i>Diagnóstico</i>	<i>Alternativas de tratamiento</i>	<i>Generalidades</i>
Vaginosis bacteriana ( <i>Gardnerella vaginalis</i> )	Flujo blanco grisáceo con olor a pescado	Ph mayor de 4.5, prueba del hidróxico de potasio que desprende olor a pescado, identificación al microscopio de células clave y aislamiento de <i>Gardnerella vaginalis</i> por cultivo	Metronidazol 500 mg vo, cada 12 hrs por 7 días o Clindamicina 300 mg vo, cada 12 hrs por 7 días o Metronidazol 2 gr vo, dosis única o Clindamicina crema 2% con aplicador, de 5 gr, intravaginal por 7 días	En fallas del tratamiento, investigar asociación con otras enfermedades de transmisión sexual, en especial gonorrea y Chlamydia T.

1. Candidiasis. Para algunos autores no es una enfermedad de transmisión sexual, ya que la cándida forma parte de la flora normal de la vagina en más de 20% de las mujeres; se encuentra también en el recto y la cavidad oral. La infección por *Candida albicans* representa casi 90% de las infecciones vulvogenitales por hongos; el porcentaje restante corresponde a la *Candida glabrata* y *Candida tropicalis*. Los factores de riesgo identificado son: uso de antibióticos de amplio espectro, inmunosupresión, embarazo, Diabetes Mellitus y obesidad. La severidad de los síntomas no se relaciona con la cantidad del organismo. El síntoma predominante es el prurito, generalmente intenso, lo que provoca un rascado intenso que puede llegar a las escoriaciones dermoepidérmicas. Lo acompañan la irritación vaginal y la disuria. El flujo vaginal clásico es blanco, con grumos que se adhieren a las paredes vaginales, con eritema intenso.

Se diagnostica mediante la identificación de pseudohifas y esporas al microscopio o en cultivo. El tratamiento a elegir según la Norma Oficial Mexicana es: Itraconazol 200 mg vía oral, cada 12 h por un día,

o Fluconazol 150 mg vía oral, dosis única, o Clorimazol 100 mg, vía vaginal, 2 tabletas diarias durante 3 días.

Se puede administrar un corticoide en crema cuando los síntomas sean urentes, a bajas dosis y por poco tiempo, junto con el antimicótico para disminuir rápidamente los síntomas. Recordar que si no se maneja adecuadamente el corticoide puede agravar la infección.

2. Tricomoniasis. Se identifica como una ETS frecuente; su agente etiológico es la *Trichomona vaginalis* y es causante de alrededor de 25% de las vaginitis. La *trichomona* es un protozoo resistente, capaz de sobrevivir en las toallas húmedas o en diferentes superficies, y puede transmitirse por vía no sexual. Su periodo de incubación varía de 4 a 28 días. Los síntomas y signos son cambiantes de paciente a paciente. Una característica es el flujo clásico espumoso, fino, de mal olor y abundante, de color variable (gris, blanco, amarillo verdoso) y se observa en la vulva y vagina, edema y eritema. También infecta al cuello uterino dando la imagen de "cérvis en frambuesa", el cual es eritematoso y friable.

El diagnóstico se basa en la identificación de las *trichomonas* en el examen directo en fresco, y el pH vaginal oscila entre un 5.0 a 7.0. El tratamiento se basa en: Metronidazol 2 g vía oral, dosis única, o Metronidazol 500 mg vía oral, cada 12 h durante 7 días. Clindamicina 300 mg vía oral, dos veces al día durante 7 días (en el segundo y el tercer trimestre del embarazo). Este esquema depende de la tolerancia gástrica del paciente. Como en la mayoría de las ETS debe darse tratamiento a la pareja.

3. Vaginosis bacteriana. Es la causa más frecuente de vaginitis ya que no existe un solo agente infeccioso identificable, sino un cambio de la flora vaginal que incluye micro-organismos como *prevotella*, *gardnerella vaginalis*, *mobiluncus*, etc. Algunos autores no la consideran una ETS. Entre los signos y síntomas encontramos el flujo que es característico, fino, homogéneo, color blanco-grisáceo, abundante, y tiene olor a pescado, sobre todo después de la relación sexual. La irritación y prurito son raros.

El diagnóstico se realiza con un pH mayor de 4.5, prueba del hidróxido de potasio a la secreción vaginal en un portaobjetos que desprende olor a pescado, e identificación bajo el microscopio de células clave y aislamiento de la *gardnerella vaginalis* por cultivo.

Tratamiento: Metronidazol 500 mg vía oral, cada 12 h por 7 días, o Clindamicina 300 mg vía oral, cada 12 h por 7 días, o Metronidazol 2 gramos dosis única, o Clindamicina crema 2% con aplicador de 5 gramos intravaginal por 7 días.

### Enfermedad Inflamatoria Pélvica (véase el cuadro 4)

**Cuadro 4.** Enfermedad pélvica inflamatoria

Enfermedad pélvica inflamatoria (EIP)	Características	Diagnóstico	Generalidades	Tratamiento
Agentes causales probables: <i>Neisseria gonorrhoeae</i> y <i>Chlamydia T.</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> , Gram negativos anaerobios y estreptococos	Paciente con dolor bajo en la pelvis, acompañado con flujo vaginal anormal, dispareunia, metrorragia, disuria, dismenorrea, fiebre y, ocasionalmente, diarrea y vómito	Cuadro clínico y técnicas de gabinete o pruebas de PCR y cultivo para aislar los gérmenes causales	Iniciar terapéutica en pacientes con vida sexual activa y los siguientes datos: tumefacción e hipersensibilidad en abdomen inferior y anexos, dolor pélvico a la movilización del cuello uterino. Criterios definitivos de EIP: evidencia histopatológica de endometritis en biopsia endometrial, USG transvaginal o similares que demuestren inflamación de anexos, con o sin líquido libre en cavidad y hallazgos laparoscópicos de tumefacción o eritema de trompas uterinas	Pacientes ambulatorios: Ofloxacin 400 mg vo, cada 12 hrs o Levofloxacin 500 mg diarios, por 14 días + metronidazol 500 mg vo, cada 12 hrs por 14 días. Pacientes hospitalizadas: Ceftriaxona 250 mg IM + Doxiciclina 100 mg vo, cada 12 hrs por 14 días o Cefotetan 2 gr IV, cada 12 hrs + Doxiciclina 100 mg vo, cada 12 hrs por 14 días

El término de Enfermedad Inflamatoria Pélvica (EIP) se utiliza para referirse a una infección causada por un micro-organismo al tracto genital superior en sus diferentes fases evolutivas, como: endometrio (endometritis), trompas de Falopio (salpingitis), ovarios (ooforitis), miometrio (miometritis), serosa uterina y ligamentos anchos (parametritis) y, por último, el peritoneo pélvico. Por lo general, cuando nos referimos a una EIP, damos por cierto que las trompas de Falopio están afectadas. Esta infección puede ser derivada de una intervención quirúrgica (cesárea, legrado uterino instrumental), parto, aborto y, con mayor frecuencia, de las ETS que afectan el tracto genital superior por vía ascendente desde los órganos genitales inferiores. De hecho, la EIP debe ser considerada en toda mujer en edad reproductiva con dolor pélvico no asociado a la menstruación.

Los agentes etiológicos que más frecuentemente se aíslan en esta enfermedad son:

a) La *Neisseria gonorrhoeae*. Es un agente común en esta patología y se ha encontrado en el cérvix, el endometrio, las trompas de Falopio y la cavidad peritoneal. La *Neisseria gonorrhoeae* está presente en el tracto genital bajo en el 50%-70% de enfermas que cursan con EIP, pero menos de 20% de pacientes que cursan con gonorrea del cuello uterino desarrollan EIP, y sólo en alrededor de 40% de mujeres con EIP y gonorrea del cérvix se detecta la *Neisseria gonorrhoeae* en las trompas de Falopio o en la cavidad pélvica.

b) La *Chlamydia trachomatis*. Es un germen Gram negativo intracelular que no produce grandes reacciones inflamatorias, pero destruye la mucosa del *endosalpinx* y favorece las adherencias y bridas en la trompa. Estudios efectuados por diversos autores concluyen que en la mitad de los casos el EIP es producido por este germen, dejando el segundo lugar al gonococo.

c) El micoplasma hominis. El medio de contagio hacia las trompas es por medio de los linfáticos de los parametrios, causando parametritis y anexitis secundaria. Ocupa un lugar importante en el agente etiológico de esta enfermedad.

d) El *Ureaplasma urealyticum*. Este agente infeccioso se ha aislado en las trompas y en el aparato genital inferior en mujeres asintomáticas, no embarazadas pero sexualmente activas. No es un agente frecuente en la EIP.

Hay otra serie de agentes patógenos polibacterianos que con frecuencia agravan la infección convirtiéndola en EIP grave. Aparece en mujeres con EIP de repetición, generalmente portadoras del DIU. Se asocia con frecuencia con el *bacteroide fragilis* que da mayor virulencia.

e) Virus. Se han descrito casos de EIP con identificación del herpes virus tipo 2 o citomegalovirus.

f) Tuberculosis genital. Ante el aumento de casos a nivel mundial de la TB, se debe tomar en cuenta cuando se encuentra un foco de infección pulmonar, renal u óseo. La diseminación es por vía hematógena y no se considera una ETS, ya que el *Mycobacterium tuberculosis* no actúa de manera ascendente desde el tracto genital inferior.

La fisiopatología de la EIP está causada por el ascenso de gérmenes del tracto genital inferior, que pasa por el cérvix, el endometrio y las trompas uterinas. Los agentes infecciosos que se han aislado con más frecuencia son la *Chlamydia*, la *Neisseria* y el micoplasma, aunado en varios casos a anaerobios. Esta infección coloniza la mucosa tubaria y produce alteraciones del endosalpinx por destrucción tisular. La infección puede propagarse hacia la cavidad pélvica produciendo periapendicitis, perihepatitis y adherencias a hígado y vesícula (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis). El ectropión del cuello uterino, las contracciones del miometrio hacia las trompas, el DIU, la menstruación retrógrada y la migración de espermatozoides hacia las trompas pueden favorecer la infección.

Los factores de riesgo asociados más importantes refieren a mujeres adolescentes con múltiples parejas sexuales, con uretritis y antecedente de otra EIP. La precocidad sexual es otro factor aunado a la mala práctica sexual y por lo regular tener más de 2 contactos sexuales al mes. La anticoncepción hormonal da cierta protección por el cambio del moco cervical que sirve como barrera para la infección ascendente. El nivel socioeconómico bajo, soltería y desempleo también son cofactores que debemos tomar en cuenta.

Se habla de EIP iatrógena cuando favorecemos la infección sin una antisepsia adecuada en procedimientos como cirugías del tracto genital (cesárea, parto, legrado uterino, colocación de DIU, histerosalpingografía, etc.) que facilitan el ascenso de los gérmenes. La sintomatología

varía desde la falta total de datos clínicos hasta la infección generalizada. La condición clínica que encontramos con más frecuencia es de leves molestias genitourinarias y flujo transvaginal anormal. A la inspección de cérvix hay cervicitis con salida de material purulento a través del orificio endocervical y está hiperhémico. El dolor pélvico es el primer síntoma de la infección ascendente, que generalmente se irradia a las trompas, por lo que hay dolor en fosas ilíacas a la palpación. Igualmente hay dolor a la palpación bimanual u movilización del útero. La leucorrea y /o uretritis generalmente precede al dolor pélvico con sensación de pesantez en el abdomen bajo, no relacionado con el ciclo hormonal. Es en esta etapa cuando la mujer consulta al médico.

Al avanzar la infección se produce, además del dolor pélvico, fiebre; en la exploración bimanual de la pelvis podemos palpar una masa anexial dolorosa con resistencia muscular, mal estado general, que puede llegar al abdomen agudo por contaminación directa del absceso o rotura hacia la cavidad pélvica. En la etapa donde todavía no se presenta masa anexial, más de 50% de las laparoscopias diagnósticas son negativas para una EIP. En los estudios de laboratorio es común encontrar leucocitosis (por arriba de 10 000 L/ml); la velocidad de sedimentación globular (vsg) se encuentra elevada al igual que la proteína c reactiva. Realmente no hay signos patonogmónicos de esta enfermedad, pero se debe sospechar en cualquier paciente que sienta dolor a la movilización del cérvix y dolor anexial en conjunto con la leucocitosis.

Hay algunos criterios diagnósticos que debemos seguir:

- a) Criterios mínimos (tienen que estar presentes los tres):
  - Dolor abdominal inferior
  - Dolor a la movilización del cuello uterino
  - Dolor en los anexos
- b) Criterios adicionales:
  - Temperatura oral mayor a 38° C
  - Flujo vaginal y/o cervical anormal
  - Elevación de la vsg
- c) Datos de laboratorio de infección por *Chlamydia* o gonococo:
  - Signos histológicos de endometritis

- Absceso tubo-ovárico (ecografía)
- Laparoscopia.

Las exploraciones complementarias sugieren la punción del saco de Douglas (culdocentesis) para la aspiración y cultivo del líquido extraído. Para evidenciar histológicamente la infección, de preferencia una biopsia endometrial por aspiración manual endouterina. La laparoscopia es un excelente medio de diagnóstico que debemos valorar como costo-riesgo-beneficio-sensibilidad diagnóstica. También se debe efectuar una detección directa de gérmenes y realizar serologías para establecer un diagnóstico correcto.

El tratamiento es de vital importancia para la progresión de la enfermedad y evitar la esterilidad. A pesar de que no se ha demostrado que el ingreso hospitalario frente al tratamiento ambulatorio conlleve a una reducción de secuelas sobre la fertilidad o una disminución del riesgo de una EIP posterior, resulta prudente ingresar a las pacientes en las condiciones descritas a continuación:

- a) Baja respuesta a la antibioticoterapia oral establecida pasadas las 48 horas
- b) Fiebre mayor de 38° C
- c) Diagnóstico incierto
- d) Náuseas y vómito
- e) Embarazo
- f) Signos de alarma abdominal
- g) Sospecha de absceso tubo-ovárico o pélvico
- h) Mujer prepúber o adolescente
- i) Enfermedad concomitante grave
- j) Cuidar la fertilidad
- k) Tener la seguridad en la administración de medicamentos

La Norma Oficial Mexicana tiene los siguientes criterios a observar:

- Iniciar terapéutica en pacientes con vida sexual activa y con las siguientes características: Tumefacción e hipersensibilidad en ab-

domen inferior y anexos, y dolor pélvico a la movilización del cuello uterino.

- Criterios definitivos de EIP: Evidencia histopatológica de endometritis en biopsia endometrial, USG transvaginal o similares que demuestren inflamación de anexos con o sin líquido libre en cavidad y hallazgos laparoscópicos de tumefacción o eritema de trompas uterinas.

Los tratamientos indicados según la NOM son:

- Pacientes ambulatorios: Ofloxacina 400 mg vía oral, cada 12 h, o Levofloxacina 500 mg diarios por 14 días más metronidazol 500 mg vía oral, cada 12 h por 14 días, o Clindamicina 450 mg vía oral, cada 6 h por 14 días.
- Pacientes hospitalizados: Ceftriaxona 250 mg intramuscular más Doxiciclina 100 mg vo, cada 12 h durante 14 días, o Cefotetan 2 gr intravenoso, cada 12 h más Doxiciclina 100 mg vía oral, cada 12 h durante 14 días.

### *Enfermedades por el virus del papiloma humano (VPH) (véase el cuadro 5)*

Pertenece a la familia *papillomaviridae*, que integra a los papilomas que afectan a otras especies y al hombre. Los VPH se clasifican según el genotipo de la identidad genómica, por lo que se han identificado más de 130 tipos de este virus. La historia natural de la enfermedad inicia por el contagio con VPH que penetra al organismo mediante microtraumatismos en el coito con una persona infectada. Por ser un virus y por saber todavía poco de él pudiera haber otros mecanismos de transmisión (llevar la mano con infección por VPH a genitales). Los viriones penetran la capa basal de la epidermis, el genoma alcanza la capa córnea por división de las células epiteliales y los viriones se liberan en los queratinocitos maduros. El periodo de incubación es de uno a ocho meses (promedio de tres meses) y se llama fase latente; la respuesta inmunitaria le sigue en los siguientes 3 a 12 meses, hecho que condiciona la progresión, persistencia o regresión de la infección. La condilomatosis (infección por VPH) se detecta clínicamente de 2 a 3 meses después

de la infección. Aproximadamente entre 7 y 9 meses posteriores a la respuesta inmunitaria se produce la remisión clínica en los VPH de bajo poder oncógeno o se establece y progresa la infección hasta formar una lesión premaligna o cáncer en los VPH de alto poder oncógeno (tipos 16, 18, 31, 35, etcétera).

El riesgo de infección de un compañero sexual por una enferma portadora de este virus en el primer contacto sexual es de 50% a 90%. Es importante saber que el tracto genital es el principal reservorio del virus. Los factores que favorecen esta infección viral son la promiscuidad sexual, la condilomatosis clínica, el hombre no circuncidado, tratamientos inmunosupresores, quimioterapia, el uso de corticoesteroides, el embarazo y el tabaquismo. Las partes más sensibles a esta enfermedad son el ano, la zona de transformación del cuello uterino, el introito vulvar y la cara interna de los labios menores.

Las infecciones genitales pueden ser latentes, subclínicas o clínicas. La forma latente se determina mediante la identificación del ADN del VPH; la forma subclínica se diagnostica por las imágenes acetoblanco y vasculares observadas por el examen colposcópico de los genitales inferiores, y puede estar asociada a lesiones intraepiteliales o cáncer. Se debe de tomar biopsia de las lesiones para confirmar el diagnóstico y la forma clínica es la que podemos observar. La infección clínica se presenta como verrugas o condilomas genitales que son lesiones frecuentes por VPH y constituyen una de las ETS más contagiosas. La lesión por el virus es una micropapila de escasos milímetros, que con el tiempo da lugar a formaciones exofíticas, únicas o múltiples, en racimo, papulares, etc. Su coloración es rojo pálido y se sitúan en lugares húmedos. En el hombre, el surco balano-prepucial es el más afectado, seguido de la región perianal. La infección del recién nacido al paso por el canal de parto infectado por este virus puede dar lugar al papiloma laríngeo juvenil años más tarde, y a verrugas anogenitales o en conjuntivas. Otro lugar de suma importancia es el cuello uterino, ya que se relaciona esta infección en más de 98% de casos con el cáncer de cérvix, por lo que cualquier lesión acetoblanca, exofítica, etc., sospechosa debe ser biopsiada para descartar alguna enfermedad premaligna o maligna.

El diagnóstico de certeza se hace mediante la biopsia de las lesiones para darnos cuenta del daño que han causado las lesiones al mostrar coilocitos, bi o multinucleación, proliferación epitelial o acantosis, hiperplasia parabasal, hiperqueratosis y disqueratosis y cuatro formas de condilomas: plano, en espícula, invertido y acuminado. El diagnóstico con base en el ADN del virus nos indica a qué grupo pertenece (por pruebas de hibridación o por reacción en cadena de polimerasa). Con el colposcopio se permite evaluar después de la aplicación de ácido acético en el cuello uterino, la vagina o la vulva, la lesión subclínica, ver su localización, extensión y el lugar más apropiado para efectuar la biopsia. También puede utilizarse como seguimiento de lesiones tratadas.

El diagnóstico citológico se hace a través de la citología cervical, donde el elemento característico es el coilocito, célula epitelial superficial con núcleo engrosado, hipercromático y vacualización perinuclear. El problema de esta técnica de detección es la porción significativa de falsos negativos, que puede llegar hasta 40 por ciento.

La profilaxis se hace con la vacuna bivalente contra los tipos del VPH 16 y 18 y la tetravalente que abarca, además del 16 y 18, los tipos 6 y 11. Se aplica a mujeres que no han tenido relación sexual o que nunca hayan padecido la enfermedad desde los 9 hasta los 26 años de edad. La vacuna se aplica a intervalos de 0, 6 y 60 meses (NOM-2014), dando una protección de aproximadamente 5 años. Algunos autores reportan similar protección con ambas vacunas.

Tratamiento: Podofilina al 0.5% aplicada en verrugas una vez al día durante 3 días, 4 días de descanso y repetirlo de 4 a 6 ciclos más (contraindicado en el embarazo), o Imiquimod crema a 5%, aplicar 3 veces por semana sobre las lesiones durante 16 semanas (importante lavar después de 6 a 10 h de la aplicación), o crioterapia con nitrógeno líquido o dióxido de carbono una vez al día por una semana de ser necesario, o extirpación quirúrgica, o Ácido Tricloroacético a 80%, 6 aplicaciones en un periodo de 10 días sobre las verrugas, o Interferón 1 millón de UI por semana durante 4 a 6 semanas (contraindicado en el embarazo).

**Cuadro 5.** Enfermedad por virus del papiloma humano

<i>Enfermedad por virus del papiloma humano</i>	<i>Características</i>	<i>Diagnóstico</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Generalidades</i>
Infección por el papiloma virus humano	Pacientes con arrugas anogenitales	Pacientes con neoformaciones de tipo verrugoso en zona anogenital, demostrado por colposcopia, penoscopia, biopsia, citología exfoliativa, PCR que demuestren su presencia	Podofilina al 0.5% aplicada en verrugas una vez al día por 3 días, 4 días de descanso y repetir de 4 a 6 ciclos más o Imiquimod crema al 5%, aplicar 3 veces por semana sobre las lesiones por 16 semanas (es importante lavar después de 6-10 hrs de la aplicación) o Crioterapia con nitrógeno líquido o dióxido de carbono una vez al día por una semana de ser necesario o Extirpación quirúrgica o Ácido Tricloroacético al 80%, tres aplicaciones en un periodo de 10 días sobre las verrugas o Interferón 1 millón de UI por semana, durante 4-6 semanas	Podofilina e Interferón contraindicados en el embarazo

*Enfermedades de transmisión sexual prevenibles por vacunación* (véase el cuadro 6)

Hepatitis tipo A. Presenta generalmente ictericia, ataque al estado general y fatiga extrema; se diagnostica mediante la demostración por serología de IgM para hepatitis viral A. Para la prevención están la inmunoglobulina humana y la vacuna de la hepatitis A. No existe tratamiento específico.

Hepatitis tipo B. Es más frecuente entre pacientes de riesgo como drogadictos, o en casos de transfusiones de sangre, o en personal de atención de la salud, etc. Hay ictericia y fatiga extrema. Se diagnostica mediante la demostración serológica IgM para el antígeno de hepatitis B, antígeno de superficie. Se previene IgM la vacuna de la hepatitis B. No existe tratamiento específico.

**Cuadro 6.** Enfermedades de transmisión sexual prevenibles por vacunación

<i>Enfermedades de transmisión sexual prevenibles por vacunación y VIH</i>	<i>Características</i>	<i>Diagnóstico</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Generalidades</i>
Hepatitis A	Pacientes con ictericia y fatiga extrema	Demostración por serología IgM para hepatitis viral A	Para la prevención: Inmunoglobulina humana 0.2 ml/kg de peso desde las primeras 2 semanas de la exposición o Vacunas para hepatitis A con dosis inicial y refuerzo a 6 y 12 meses	No existe tratamiento específico
Hepatitis B	Pacientes con ictericia y fatiga extrema y factores de alto riesgo asociados	Demostración por serología para el antígeno de hepatitis A, antígeno de superficie y antígeno de la hepatitis B	Tratamiento: Interferón Alfa 2b 5 millones UI, tres veces por semana, durante 16 semanas, subcutáneo, y Lamivudina 100 mc, cada 24 hrs Prevención: Vacuna contra la hepatitis B o aplicación de inmunoglobulina intramuscular en dosis única	Vigilar datos de hepatopatías o neoplasia a largo plazo

(Concluye)

<i>Enfermedades de transmisión sexual prevenibles por vacunación y VIH</i>	<i>Características</i>	<i>Diagnóstico</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Generalidades</i>
Infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana	Manifestaciones de inmunosupresión. Pacientes en alto riesgo de contagio	Mediante las pruebas de inmunoelectrotransferencia (Western Blot), la inmunofluorescencia y la radioinmunoprecipitación (RIPA), demostrar la presencia de los retrovirus VIH-1 y VIH 2	En caso de probable exposición al VIH, se realizará, entre otras cosas, bajo prescripción médica: Considerar la posibilidad de iniciar, antes de transcurridas 6 horas a partir de la exposición, la administración de Zidovudina profiláctica (1 200 mg diarios, en tres dosis al día, durante 15 días. Seguir la NOM para la prevención y control del VIH	Tomar una muestra sanguínea basal para la detección de anticuerpos contra el VIH. Esta prueba inicial es fundamental para demostrar que la persona era negativa en cuanto al VIH antes del accidente. Después de la exposición al VIH se tomarán muestras sanguíneas de seguimiento a los 3, 6 y 12 meses

Ectoparásitos (véase el cuadro 7). 1. Escabiasis (sarna). Producida por el *Sarcoptes scabiei*, cuyo modo de transmisión es por contacto íntimo (sexual o no sexual) que puede infectar a cualquier parte del cuerpo, en especial los pliegues de flexión del codo, muñecas y genitales externos. La hembra adulta hace un surco bajo la piel, donde pone los huevos y viaja rápidamente a través de ella. Los síntomas son prurito intenso intermitente, que se puede agravar por la noche y se presenta como pápulas, vesículas o surcos. Se diagnostica por medio del microscopio para observar el raspado de la piel y los parásitos o biopsia de las lesiones. El tratamiento consiste en una o más aplicaciones locales de lindano a 1% loción, o benzoato de bencilo a 20%, o permectina crema a 5%, además de medidas higiénicas como

lavado de ropa y sábanas en agua caliente, que deben secarse al aire por lo menos 72 horas. La pareja sexual y contactos familiares también deben ser tratados. 2. Pediculosis pubis (ladillas). Es una enfermedad muy contagiosa de transmisión sexual. Se da por contacto íntimo (sexual o no sexual) o al utilizar toallas y sábanas comunes. La infección está localizada por lo general a la vulva, depositándose el huevo del parásito en un folículo piloso. Su periodo de incubación es de aproximadamente 30 días y se alimenta de sangre humana. El síntoma principal es el prurito intenso en el pubis y el folículo puede estar rodeado por una mácula. Se diagnostica de modo similar a la Escabiasis y el tratamiento es la aplicación de Lindano a 1% shampoo, aplicado durante 4 minutos en las áreas afectadas. Las medidas higiénicas son similares al caso de la Escabiasis.

En las tablas que a continuación veremos, se realiza un resumen de las enfermedades de transmisión sexual, según las características clínicas en que se presentan, su diagnóstico y tratamiento.

**Cuadro 7.** Enfermedades producidas por ectoparásitos

<i>Ectoparásitos</i>	<i>Características</i>	<i>Diagnóstico</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Generalidades</i>
Escabiasis	Pacientes con dermatitis pruriginosa generalizada y presencia de pápulas, costras hemáticas, vesículas y túneles, localizadas en pliegues genitales	Por características clínicas y demostración por raspado de lesiones o biopsia, la presencia de <i>Sarcoptes scabiei</i> y también por la respuesta al tratamiento	Una o más aplicaciones de lindano al 1% loción o benzoato de bencilo al 20% o permectina crema al 5%	Contacto con personas que tienen las mismas características clínicas
Amibiasis genital ( <i>Entamoeba histolytica</i> )	Proceso ulcerodestructivo que puede confundirse con otras ETS. Antecedentes de prácticas sexuales anogenitales.	Demostración histológica de trofozoitos en el tejido afectado	Metronidazol 500 mg vo, cada 8 hrs, por 10 días	De no surgir efecto el tratamiento, descartar neoplasia invasora

(Concluye)

<i>Ectoparásitos</i>	<i>Características</i>	<i>Diagnóstico</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Generalidades</i>
<i>Pediculosis pubis</i>	Prurito y presencia de piojos o liendres en el vello púbico	Identificación de <i>Phthirus pubis</i>	Aplicación de lindano al 1% shampoo, aplicado por 4 minutos en las áreas afectadas	

En el cuadro 8 se presenta cómo efectuar el diagnóstico de caso sospechoso o confirmado, según lo establecido en la NOM de enfermedades de transmisión sexual-2014.

**Cuadro 8.** Casos sospechosos y confirmados. NOM-039-SSA2-2014

<i>Chancro blando (Chancroide)</i>	Caso sospechoso: Toda persona con úlcera o chancro doloroso en genitales Caso confirmado: Toda persona con úlcera o chancro doloroso en genitales en quien se demuestre por cultivo o confirmación de <i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Herpes genital</i>	Caso sospechoso: Toda persona con una o dos vesículas y/o úlceras dolorosas en genitales y con prueba de Tzanck positiva Caso confirmado: Toda persona con vesículas y/o úlceras en genitales en quien se demuestre por cultivo, inmunofluorescencia o PCR, el <i>Herpes simple 1 y 2</i>
<i>Granuloma inguinal</i>	Caso sospechoso: Toda persona con úlcera dolorosa fácilmente sangrante en genitales
<i>Linfogranuloma venéreo (LGV)</i>	Caso sospechoso: Todas las personas con úlcera en genitales con linfadenopatía inguinal femoral e inguinal Caso confirmado: Todas las personas con úlcera genital, adenopatía femoral o inguinal en quien se demuestre por serología o fijación de complemento 1 mayor de 64 de los serotipos L1, L2 o L3 de <i>Chlamydia trachomatis</i> . La biopsia para establecer el diagnóstico está contraindicada

(Continúa)

<i>Sífilis</i>	<p>Sífilis primaria: Identificación del <i>Treponema pallidum</i> en microscopio de campo obscuro, inmunofluorescencia o identificación del agente en muestras de biopsia</p> <p>Sífilis secundaria, latente y tardía: Se establece por los antecedentes o hallazgos de la exploración física y los exámenes reactivos serológicos (VDRL o RPR) y confirmación por FTA-ABS o confirmación del <i>Treponema pallidum</i> en biopsia del tejido o líquido sospechoso</p>
<i>Uretritis y cervicitis gonocócica</i>	<p>Caso sospechoso: Toda persona con descarga mucopurulenta o purulenta uretral o cervical, quien muestre en el examen de la secreción frote diplococos intracelulares Gram negativos</p> <p>Caso confirmado: Toda persona con descarga mucopurulenta o purulenta uretral o cervical en quien se demuestre, por cultivo o pruebas de amplificación de ácidos nucleicos, la reacción en cadena de la ligasa (LCR) o de PCR <i>Neisseria gonorrhoeae</i> en secreción uretral y/u orina</p>
<i>Uretritis no gonocócica</i>	<p>Caso sospechoso: Toda persona con descarga uretral purulenta o hialina, ausencia de diplococos Gram negativos en el frote de la descarga uretral o en quien haya recibido tratamiento para gonorrea y no haya respuesta a la misma</p> <p>Caso confirmado: Toda persona en quien se aísle por cultivo, por inmunofluorescencia <i>Chlamydia trachomatis</i> y/o pruebas de amplificación de ácido nucleico como la reacción de ligasa en cadena (LCR) en secreción genital y orina</p>
<i>Cervicitis mucopurulenta</i>	<p>Caso sospechoso: Toda mujer con secreción mucopurulenta endocervical</p> <p>Caso confirmado: Toda mujer con secreción mucopurulenta en quien se confirme por cultivo o estudios de inmunofluorescencia o amplificación de ácidos nucleicos (LCR) <i>Chlamydia trachomatis</i> y/o <i>Neisseria gonorrhoeae</i></p>
<i>Flujo vaginal</i>	<p>Caso sospechoso: Toda mujer que presente flujo vaginal acompañado o no con prurito y mal olor.</p> <p>Caso confirmado: Toda mujer con descarga vaginal, con o sin síntomas agregados, prurito y mal olor, en quienes se aísle por examen directo en fresco, cultivo o técnica de PCR los siguientes organismos: <i>Trichomonas vaginalis</i>, <i>Gardnerella vaginalis</i>, <i>Candida albicans</i></p>

(Concluye)

<i>Enfermedad pélvica inflamatoria</i> (EPI)	<p>Caso sospechoso: Toda mujer que presente dolor bajo de pelvis con o sin síntomas acompañantes como son: descarga vaginal, dispareunia, metrorragia, disuria, dolor durante la menstruación. Fiebre y ocasionalmente náuseas y vómito</p> <p>Caso confirmado: Toda mujer que presente dolor bajo de pelvis con o sin síntomas acompañantes como son: descarga vaginal, dispareunia, metrorragia, disuria, dolor durante la menstruación y en quien se corroboren por cultivo, técnicas de gabinete o pruebas de PCR los siguientes agentes: <i>Neisseria gonorrhoeae</i> y <i>Chlamydia trachomatis</i>, <i>Mycoplasma hominis</i>, <i>Ureaplasma urealyticum</i>, Gram negativos, anaerobios y estreptococos</p>
<i>Virus del papiloma humano</i> (VPH)	<p>Caso sospechoso: Toda persona con neoformaciones de aspecto verrugoso en el área anogenital</p> <p>Caso confirmado: Toda persona con neoformaciones de aspecto verrugoso en el área genital en quien se demuestre por colposcopia, penoscopia, biopsia, citología exfoliativa (coilocitos) o técnica de PCR la presencia de VPH o lesiones secundaria al mismo</p>
<i>Escabiasis</i>	<p>Caso sospechoso: Toda persona que presente una dermatosis pruriginosa que tienda a ser generalizada y se caracterice por pápulas, costras hemáticas, vesículas pequeñas y túneles, localizadas predominantemente en los pliegues y genitales</p> <p>Caso confirmado: Toda persona con una dermatosis pruriginosa que tienda a ser generalizada y se caracterice por pápulas, costras hemáticas, vesículas pequeñas y túneles, localizadas predominantemente en los pliegues y genitales en quien se demuestre por raspado de las lesiones, biopsia o respuesta al tratamiento de <i>Sarcoptes scabiei</i></p>
<i>Hepatitis A</i>	<p>Caso sospechoso: Toda persona con ictericia y fatiga extrema.</p> <p>Caso confirmado: Toda persona con ictericia y fatiga extrema en quien se demuestre por serología IgM para Hepatitis viral A.</p>
<i>Hepatitis B</i>	<p>Caso sospechoso: Toda persona con ictericia y fatiga extrema</p> <p>Caso confirmado: Infección Aguda. Toda persona con ictericia y fatiga extrema en quien se demuestre por serología IgM para el antígeno core de Hepatitis B, antígeno de superficie (Ags) y antígeno de la Hepatitis B.</p>

## Bibliografía

- BECKMANN, R. B. *et al.* *Obstetricia y ginecología*. 7a ed., The American College of Obstetricians and Gynecologist, Estados Unidos, 2015.
- CABRERO ROURA, L. *Tratado de ginecología y obstetricia. Ginecología y medicina de la reproducción*. 2a ed., Editorial Médica Panamericana, Madrid, 2013.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. NATIONAL CENTER FOR HIV/AIDS. Disponible en: <http://cdc.gov/hiv>.
- NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-039-SSA2-2002, para la prevención y control de las infecciones de transmisión sexual.
- NORMA OFICIAL MEXICANA PROY-NOM-039-SSA2-2014, para la prevención y control de las infecciones de transmisión sexual.
- THE AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. *Guidelines for Women's Health Care*. 3a ed., The American College of Obstetricians and Gynecologists, Estados Unidos, 2008.



## 25. SANGRADO UTERINO ANORMAL Y DISFUNCIONAL

### **Sangrado uterino anormal**

Uno de los problemas más comunes que se presentan al ginecólogo lo constituyen las alteraciones del sangrado menstrual. Para corregirlo debemos descartar las causas de un sangrado uterino anormal, ya que no tiene sólo origen en el sistema reproductivo, sino que es también causado por padecimientos ajenos a la esfera ginecológica.

La disminución en el volumen del sangrado menstrual se denomina hipomenorrea y el aumento se conoce como hipermenorrea. Cuando el intervalo entre un periodo y otro se alarga, tiene el nombre de opso-menorrea; si se acorta se dice que existe proiomenorrea. Un aumento en el número de días de duración se define como polimenorrea y su disminución en número de días recibe el nombre de oligomenorrea. La pérdida sanguínea intermenstrual se denomina metrorragia.

Un ciclo menstrual es el intervalo entre el primer día de sangrado de un ciclo menstrual y el primer día del sangrado del siguiente ciclo; generalmente es de 28 días de duración, y acepta una variable de más o menos 7 días, con una duración de 4 días, con pérdida sanguínea de 20 ml a 60 ml por ciclo. Para determinar anormalidad en un ciclo, debe considerarse la alteración del modelo individual previamente establecido de la menstruación en cada paciente o las toallas sanitarias que usa regularmente. No obstante, debe tenerse presente un intervalo entre las reglas de menos de 21 días o una duración de más de 7 días. Una regla mayor de 3 días de lo usual, un sangrado intermenstrual y un

intervalo entre las reglas de cuatro días menor de lo usual, deben considerarse como una anomalía en el ciclo.

Entre las causas del sangrado uterino anormal tenemos:

- Causas orgánicas
- Enfermedades del sistema reproductivo
- Complicaciones del embarazo
- Neoplasias malignas
- Infecciones
- Lesiones pélvicas benignas
- Padecimientos sistémicos
- Alteraciones en la coagulación
- Hipotiroidismo
- Cirrosis
- Iatrogenias
- Hormonales esteroides
- Dispositivos intrauterinos
- Tranquilizantes
- Sangrado disfuncional

### **Padecimientos del tracto genital**

Un sangrado anormal puede originarse en los años reproductivos y puede resultar en la complicación de un embarazo, donde cabe la posibilidad de un problema grave como: aborto incompleto, huevo muerto y retenido, embarazo ectópico, enfermedad trofoblástica, pólipo o sub-involución del lecho placentario.

La historia clínica, los hallazgos en la exploración y la solicitud de una prueba de embarazo deben ser incluidas siempre en la revisión de la mujer con sangrado en edad reproductiva. Si se sospecha embarazo ectópico, debe hacerse una ecografía transvaginal e investigación de la fracción Beta de la Gonadotropina coriónica (HGC). La enfermedad trofoblástica debe descartarse en aquellas pacientes en edad reproductiva que han tenido un parto reciente. Una prueba cuantitativa de la

fracción Beta de la HGC y una ecosonografía son estudios importantes, ya que el diagnóstico precoz es importante para el futuro de la enferma. Los tumores malignos del aparato reproductor pueden ser causantes del sangrado como el carcinoma endometrial, cáncer del cérvix y también, ocasionalmente, neoplasias de vagina, vulva y trompas. Los tumores ováricos pueden secretar estrógenos y provocar sangrados.

El sangrado, tanto en la menopausia como después de ésta, debe ser considerado maligno hasta no demostrar lo contrario, aunque el cáncer no es la causa más frecuente en este grupo de edad, pero es el más importante por la gravedad que encierra. El frotis de Papanicolau debe hacerse, y aunque la descamación del cérvix es epitelio escamoso, pueden encontrarse también células de un adenocarcinoma del conducto cervical.

La hiperplasia endometrial es factor de sangrado anormal y debe ser considerada como precursor de cáncer, máxime si existen atipias celulares.

La infección puede ser una endometritis o salpingitis y ocasionar sangrado, como parte de una sintomatología compleja con fiebre, calosfrío, dolor abdominal, disminución de la consistencia uterina y aumento del dolor a la movilización de matriz, salida de material purulento por vagina y, en la fórmula blanca, leucocitosis y bandemia.

Una serie de lesiones benignas puede dar origen a sangrado anormal uterino: lesiones de vagina, infecciones vaginales, cuerpos extraños, pólipos cervicales, erosiones del cérvix, leiomiomas uterinos, edemiosis, endometriosis y pólipos endometriales.

### *Causas iatrogénicas*

En ésta se incluyen los hormonales orales, inyectables y de depósito, terapia hormonal de reemplazo; tratamiento del hirsutismo, dismenorrea, síndrome premenstrual o endometriosis. Además, tenemos el uso de tranquilizantes, antidepresivos, medicamentos psicotrópicos, anticoagulantes, corticosteroides y dispositivos intrauterinos con liberación o no de hormonales.

### *Causas sistémicas*

Aquí tenemos el hipotiroidismo, que se asocia con menorragia o metrorragia. A la mujer con una hemorragia severa e inexplicable, se le debe realizar su prueba de liberación de tirotrópina con estimulación; si es mayor de 20%, es un resultado anormal, en cuyo caso debe darse el tratamiento para la tiroides de 3 a 6 meses.

Y en cuanto a la cirrosis, los esteroides sexuales son metabolizados en el hígado; con el avance del padecimiento, disminuye esta acción hepática y los niveles estrogénicos aumentan. Esto lleva a la hiperestimulación del endometrio y de ahí al sangrado. La paciente con enfermedad hepática severa eventualmente tiene hipoprotrombinemia y su sitio de sangrado es el útero.

La mujer con alteraciones en la coagulación puede iniciar un sangrado excesivo. Esto se debe a deficiencia plaquetaria por una leucemia severa, púrpura trombocitopénica idiopática, defecto de la actividad plaquetaria, deficiencia de protrombina, enfermedad de von Willebrand, anticoagulantes, etc. Los antecedentes de moretones, fácil sangrado asociado con trauma menor, cirugía dental e historia familiar de desórdenes en el sangrado sugieren una posible discrasia sanguínea. Y es el mismo caso de las adolescentes con sangrado menstrual severo, que reduce la hemoglobina a menos de 10 gr y requiere hospitalización. Si el sangrado continúa y la mujer con sangrado disfuncional falla en la respuesta terapéutica, debe ser descartada una coagulopatía, incluyendo el síndrome de von Willebrand.

### **Sangrado disfuncional**

El sangrado disfuncional se define como una hemorragia proveniente del endometrio uterino, no relacionada con lesiones anatómicas del útero ni una yatrogenia, y debe descartarse un padecimiento sistémico. Eliminando lo anterior, queda lo que denominamos un sangrado disfuncional, que puede ser ovulatorio en 20% o anovulatorio en 80% de los casos. Un sangrado anovulatorio es lo más común en los años

reproductivos, así como en los periodos pre y posmenopáusico. En la posmenopausia, la retroalimentación positiva del estradiol es generalmente el último de los cambios neuroendocrinos que ocurren. Hasta este momento, los ciclos anovulatorios continúan, ya que no existe oposición al estrógeno circulante.

Como resultado de esta estimulación de los estrógenos sin la oposición de la progesterona, el endometrio se encuentra siempre en fase proliferativa y varias porciones del endometrio presentan descamación y sangrado irregular. Una evaluación de sangrado uterino disfuncional no debe ser diagnosticado hasta haber sido cuidadosamente estudiada la cavidad endometrial y luego de haber descartado una enfermedad sistémica, como una alteración de la coagulación.

Valgan los siguientes ejemplos:

Hemorragia por privación de estrógenos. Un ejemplo de hemorragia por privación de estrógenos es la que puede aparecer luego de una ovariectomía bilateral, durante la fase folicular del ciclo. La hemorragia surge tras la extirpación de los ovarios; puede retrasarse este sangrado mediante la administración de estrógenos exógenos, volviendo a aparecer al interrumpir el tratamiento.

Hemorragia por saturación de estrógenos. Se presenta en mujeres con anovulación crónica. La cantidad y duración de la hemorragia por saturación de estrógenos varía notablemente en función de la cantidad y duración de la estimulación estrogénica sin oposición (falta de progesterona) que ha recibido el endometrio.

Hemorragia por privación de progesterona. Se observa al interrumpir el tratamiento con progesterona exógena o un progestágeno sintético. Esto aparece siempre y cuando el endometrio esté preparado previamente con estrógenos endógenos o exógenos. Puede pasar que mujeres que han utilizado durante largo tiempo la progesterona, al suspenderla no presenten sangrado, debido a una atrofia del endometrio; al cabo de unos meses se restablecerá la menstruación.

Hemorragia por saturación de progesterona. Se observa en mujeres que utilizan la minipildora anticonceptiva, que sólo contiene progesterona de acción prolongada.

Hemorragia anovulatoria. Tiende a aparecer en mujeres con concentraciones elevadas y mantenidas de estrógenos; como ejemplo, tenemos a las mujeres con poliquistosis ovárica, pacientes obesas, adolescentes después de la menarca y las perimenopáusicas.

No hay que olvidar que la obligación primaria del médico es descartar la enfermedad premaligna o maligna en la hemorragia uterina para, ya descartada, ofrecer la terapia hormonal a la hemorragia uterina disfuncional, o regular los elementos que la provocaron. El tratamiento se debe individualizar de acuerdo con: edad de la paciente, deseos de anticoncepción, fertilidad y la severidad y cronicidad del sangrado.

Cuando una paciente enfrenta una hemorragia aguda, profusa e incontrolable, es importante instaurar una terapia. Es importante realizar una anamnesis completa, pruebas de coagulación, biometría hemática y verificar si está tomando medicamentos que puedan ocasionar el sangrado. En una paciente con una hemorragia aguda es frecuente recurrir al legrado uterino, ya sea instrumental o por aspiración, y nunca olvidar enviar el producto extraído a estudio anatomopatológico, para saber si se trata de un sangrado ovulatorio, anovulatorio y descartar la enfermedad maligna.

En el caso de que el sangrado no sea una urgencia, se debe instaurar un tratamiento hormonal cíclico con estrógenos y progesterona, 2.5 de estrógenos conjugados, durante 3 semanas, con el agregado de acetato de medroxiprogesteron, 10 mg al día, durante los últimos 10 días de tratamiento, para permitir el sangrado por deprivación o bien con un anticonceptivo vía oral combinado (estrógenos-progesterona) cada 12 horas, durante 2 a 3 días, con lo cual debe desaparecer el sangrado; posteriormente debe continuarse con un comprimido diario durante 21 días consecutivos; descansar 7 días y continuar con el mismo esquema de tratamiento durante 3 meses.

Dado que la mayoría de los sangrados son anovulatorios, otra opción es administrar 10 mg de medroxiprogesterona vía oral, durante los últimos 10 días de cada ciclo, durante 3 meses. Si tiene actividad sexual, la paciente debe continuar con un anticonceptivo combinado (estrógenos-progesterona). Actualmente, hay varios tipos de preparados hormonales sintéticos y naturales que se pueden utilizar para regularizar el

ciclo menstrual. No se debería llegar a una histerectomía por una hemorragia uterina disfuncional, por lo que la persistencia de la enfermedad nos puede hacer pensar en otra patología concomitante como un pólipo endometrial o endocervical que ha pasado desapercibido.

## **Bibliografía**

- BEREK, S. J. *Ginecología de Novak*. 15a ed., Lippincott Williams and Wilkins, Washington, 2013.
- HOFFMAN, L. B. *et al.* Williams. *Ginecología*. 2a ed., Mc-Graw-Hill, México, 2014.
- TOWNSEND, M. C., D. Beauchamp, M. B. Evers y K. Mattox. *Sabinston. Tratado de cirugía*. 19a ed. Elsevier Saunders, España, 2015.
- TOZZINI, I. R. *et al.* *Ginecología*. 1a ed., Corpus, Buenos Aires, 2011.



## 26. DISMENORREA Y DOLOR PÉLVICO CRÓNICO

La dismenorrea es el dolor asociado a la menstruación, localizado comúnmente en la región suprapúbica. Puede ser dismenorrea primaria, que es un dolor asociado a la menstruación, en ausencia de patología orgánica demostrable, o dismenorrea secundaria, que es un dolor coincidente con la menstruación, pero asociado a procesos patológicos como endometriosis, adenomiosis, enfermedad pélvica inflamatoria, tumoraciones, estenosis cervical, malformaciones uterinas, congestión pélvica y DIU.

### **Fisiopatología de la dismenorrea primaria**

La prostaglandina F<sub>2a</sub> (PGF) es la responsable de la dismenorrea. Se libera procedente del endometrio secretor, produciendo contracciones miométriales. La PGF<sub>2a</sub> va aumentando progresivamente desde la fase folicular, alcanzando su mayor producción en las primeras 48 horas de la menstruación, coincidiendo con la máxima intensidad de los síntomas. Esta producción está asociada a los ciclos ovulatorios.

### **Sintomatología**

La dismenorrea suele comenzar varias horas antes o inmediatamente después del inicio de la menstruación y tiene una duración de dos o

tres días. La máxima intensidad se alcanza durante las primeras 24 a 48 horas. El dolor es de tipo cólico y se localiza en la región suprapúbica; de ahí puede irradiar a ambas fosas iliacas y al dorso o cara interna de los muslos. Este dolor se puede asociar a otros síntomas tales como:

- Náuseas y vómitos (89%)
- Astenia (85%)
- Diarrea (60%)
- Dolor lumbar (60%)
- Cefalea (45%)

## Diagnóstico

Al efecto, se realiza la anamnesis y una exploración física bimanual, que será normal en la dismenorrea primaria. No existen pruebas de laboratorio para diagnosticar la dismenorrea primaria. Tampoco existen hallazgos de ecografía en relación con la dismenorrea primaria.

## Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la dismenorrea primaria incluye todas las causas orgánicas que dan lugar a la dismenorrea secundaria como la endometriosis, que se suele asociar a otros síntomas como esterilidad, hemorragia uterina disfuncional, dispareunia, disquécia o disuria. La dismenorrea causada por la endometriosis en adolescentes aparece, por lo general, a los tres años o más de la menarquia.

La dismenorrea secundaria se asocia a procesos patológicos pélvicos y tiene varias características diferenciales respecto de la dismenorrea primaria:

- La edad de inicio suele ser más tardía
- En procesos inflamatorios pélvicos es útil la analítica sanguínea y la vsG

- En la ecografía pélvica, con frecuencia, aparecen hallazgos patológicos

Según los hallazgos se indicará la realización de pruebas diagnósticas como la laparoscopia diagnóstica o histerosalpingografía, útil en el caso de malformaciones uterinas.

## **Tratamiento**

En el manejo de la dismenorrea, debido a su componente emocional en cuanto afecta con frecuencia a adolescentes, es conveniente explicar a la paciente el alcance de su dolencia y procurar tranquilizarla. Esto contribuirá a que las medidas farmacológicas tengan una mayor efectividad. Se emplean principalmente dos grupos de fármacos: anticonceptivos orales (ACO) y antiinflamatorios no esteroideos (AINE). La elección del tratamiento dependerá del deseo de embarazo de la paciente y de la existencia de contraindicaciones en cuanto al uso de ACO o AINE.

### **Anticonceptivos orales (ACO)**

Úsese fármacos de elección si se desea control de la natalidad. Inhiben la ovulación, con lo que disminuyen los niveles de PGF<sub>2a</sub>. Deben administrarse durante tres o cuatro meses para concluir si son eficaces. En 75% de los casos existe una mejoría evidente

### **Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)**

Son los fármacos indicados en el tratamiento de urgencia. Pueden añadirse al tratamiento con ACO si éstos no alivian suficientemente el dolor o si la paciente no desea ACO. Realizan su acción al inhibir la producción de prostaglandinas en el endometrio. Los más efectivos son los derivados del ácido propiónico (ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno) y los

fenamatos (ácido mefenámico, ácido niflúmico). Deben administrarse sólo los 2 a 3 primeros días de la menstruación: ácido mefenámico 500 mg cada 8 horas; ibuprofeno 400 mg cada 6 horas; naproxeno 250 mg cada 6 horas; ketoprofeno 50 mg cada 8 horas.

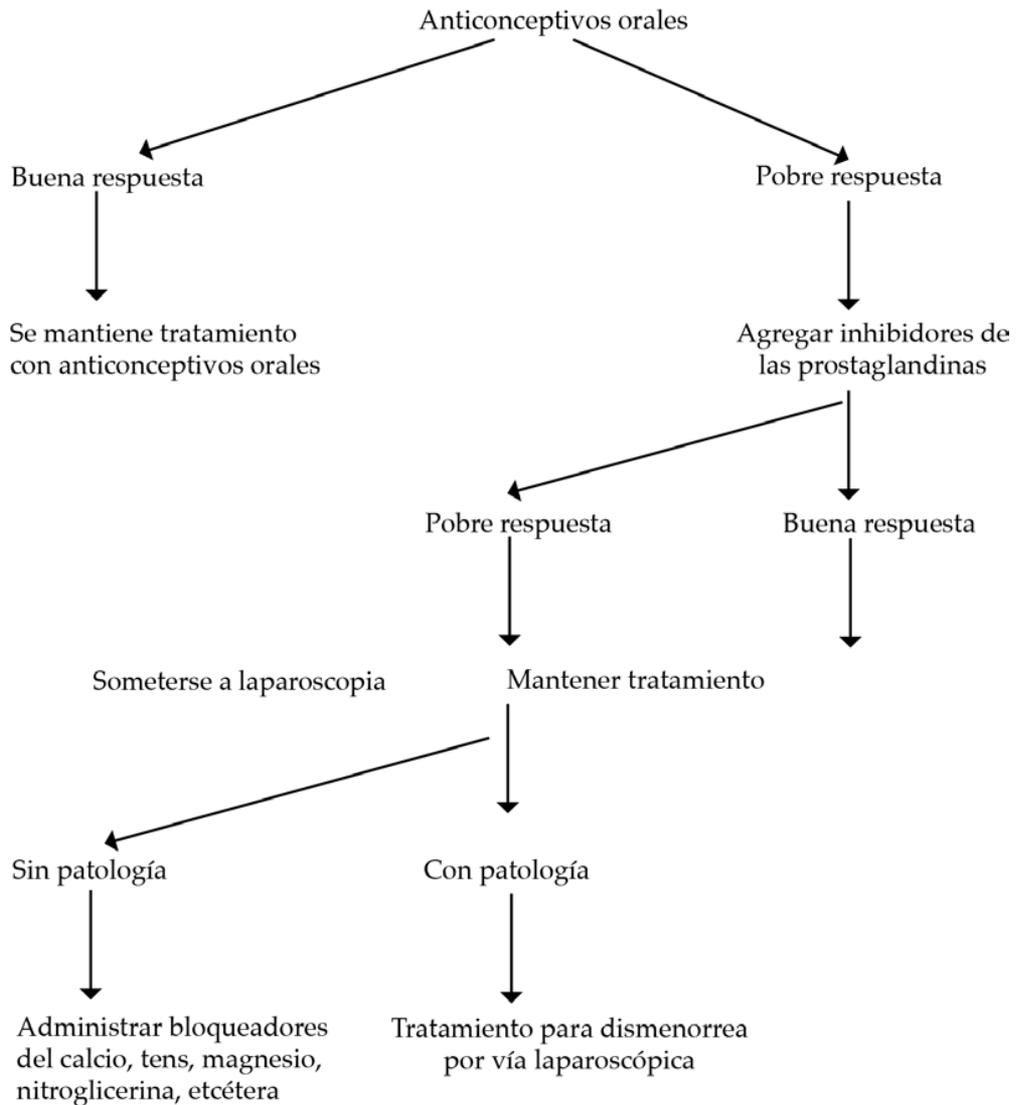
Los derivados del ácido acético, incluida la indometacina, no son de elección por asociarse a mayores efectos secundarios. Si a pesar del tratamiento con ACO, AINE o la combinación de ambos persiste la dismenorrea, se debe descartar una dismenorrea secundaria (véase el esquema 1).

### **Dolor pélvico crónico**

Es un padecimiento común en las consultas diarias del ginecólogo. Se desconoce su prevalencia exacta, pero se estima que está entre 15% a 40% de las mujeres jóvenes en edad reproductiva. Una definición de esta patología es la presencia de dolor de más de 6 meses de duración, alivio incompleto con los tratamientos instaurados, dolor desproporcionado en relación al grado de lesión de los tejidos, pérdida de la función física, depresión y alteraciones en las relaciones sociales y familiares que limitan su vida diaria.

La teoría del dolor crónico descansa en la teoría cartesiana que establece que los estímulos dolorosos son conducidos por los nervios hacia el cerebro, donde son percibidos e interpretados como dolor. Otra teoría apunta que el dolor periférico es conducido hacia la médula espinal, donde se modifican múltiples vías intramedulares de retroalimentación. Estas teorías explican el hecho de que los neurotransmisores cerebrales pueden mediar químicamente la facultad de la médula espinal para bloquear la transmisión de las señales nociceptivas y, de este modo, los centros cerebrales superiores pueden modular la actividad medular, lo que implica que la información del dolor se puede dar en dos direcciones y no sólo del tejido lesionado hacia el cerebro.

Las causas de este padecimiento son múltiples y aquí sólo las mencionaremos, ya que algunas de ellas están referidas en este libro con su diagnóstico y tratamiento:



**Esquema 1.** Algoritmo de tratamiento de la dismenorrea

De origen ginecológico: Infección pélvica crónica, adherencias pélvicas por procesos infecciosos o por cirugías, endometriosis, síndrome del ovario remanente (se da cuando se supone se efectúa una salpingooforectomía bilateral, y queda un remanente de tejido ovárico que causa el dolor pélvico cíclico de causa hormonal), infecciones vulvares, adenomiosis, endometritis o cervicitis y leiomiomatosis uterina.

Urológicas: Infección urinaria crónica, cistitis y diverticulitis suburetral.

Gastrointestinales: Apendicitis crónica, enfermedad diverticular, colon irritable.

Musculoesqueléticas: Coxigodinia (cualquier traumatismo en el coxis lo puede producir), disfunción sacroilíaca, enfermedad degenerativa articular, síndrome toracolumbar y neuropatías periféricas.

El tratamiento depende de la causa diagnosticada, ya que en ocasiones nos tendremos que apoyar en otras especialidades si pensamos que la patología es causada por una enfermedad fuera de la ginecología.

Finalmente, el Mittelschmerz es un dolor que se presenta a la mitad del ciclo menstrual, relacionado con la menstruación de poco tiempo de duración y por lo regular no intenso. Su tratamiento radica en administrar analgésicos para mitigar el dolor (Ketorolaco 10 mg vía oral, cada 8 a 12 horas).

## Bibliografía

- BEREK, S. J. *Ginecología de Novak*. 15a ed., Lippincott Williams and Wilkins, Washington, 2013.
- FAUCONNIER, A. *et al.* "Measured of Acute Pain Intensity in Gynecology: A Comparison of Five Methods", *Obstetric Gynecol.* 2009, pp. 260-268.
- MELTZER-BRODY, S. *et al.* "Trauma and Posttraumatic Stress Disorder in Women with Chronic Pelvic Pain", *Obstetrics & Gynecology*. Vol. 109, 2007, pp. 902-908.
- TESTA, R. *Ginecología. Fundamentos para la práctica clínica*. 1a ed., Médica Panamericana, Buenos Aires, 2011.
- THE AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. *Guidelines for Women's Health Care. A Resource Manual*. 3a ed., Committee for Guidelines for Women's Health Care, ACOG, 2007.

## 27. SÍNDROME PREMENSTRUAL

El síndrome premenstrual (SPM) se define como un ciclo recurrente de síntomas que ocurren en la segunda parte del ciclo menstrual o fase progestacional y que alteran algunos aspectos de la vida cotidiana, desapareciendo los síntomas posteriores a la menstruación. Los cambios emocionales y físicos se presentan premenstrualmente en aproximadamente 86% de mujeres en edad reproductiva; sin embargo, la gran mayoría de pacientes en edad reproductiva, que presentan síntomas similares, no tienen SPM. Se estima que 20% a 40% de estas mujeres tienen cambios emocionales y físicos que afectan su vida diaria, pero sólo de 5% a 10% reportan un impacto significativo en el trabajo, estilo de vida o relaciones interpersonales. El SPM severo que interfiere con la vida diaria se puede encontrar en los criterios clínicos del Síndrome Disfórico Premenstrual (SDP), que es una variante aguda del SPM que afecta a mujeres en edad fértil. La evolución natural del SDP se traduce en un cuadro agudo y limitante en el desarrollo de la persona; se caracteriza por el deterioro de las relaciones interpersonales laborales y familiares en donde se ven afectados la pareja, la familia y la capacidad de eficiencia y funciones cognitivas, por lo que aumentan los trastornos depresivos agudos. Generalmente los síntomas inician o se agravan en el posparto, al comenzar o suspender los anticonceptivos orales y con la salpingoclasia. Los síntomas aparecen durante la última semana de la fase lútea y declinan dos días después del inicio de la fase folicular, para posteriormente desaparecer completamente en los días siguientes a la menstruación. Los síntomas principales son: tristeza, tensión, ansiedad, impaciencia,

cambios bruscos de carácter, llanto frecuente, irritación o enfado persistente, conflictos, pérdida del interés de actividades habituales y dificultad para relacionarse con las personas, dificultad para concentrarse, fatiga, cambios en el apetito, hipersomnia o insomnio; síntomas físicos como ganancia de peso, crecimiento o hipersensibilidad de las mamas, mialgias o artralgias e ideas de suicidio. Todo lo anterior deteriora la relación y el rendimiento en el trabajo, con la familia y en la sociedad. Su sintomatología es similar al del SPM pero muy exacerbada. El tratamiento es similar al del SPM, y hay casos en que tenemos que apoyarnos en otras especialidades médicas como la psiquiatría.

Desafortunadamente se desconoce la etiología del SPM y, por lo tanto, su definición puede no ser la adecuada. La determinación de los niveles de estrógenos y progesterona por lo común son normales, aunque puede haber fluctuaciones de una o de las dos hormonas. No se ha considerado el estado de estrés como un factor de riesgo para desarrollar el SPM; sin embargo, no lo podemos descartar totalmente.

El diagnóstico del SPM depende de la exclusión de otras patologías similares, y tiene que demostrarse, para encasillarlo en esta patología, la simplicidad de los síntomas severos que impactan en la vida de la enferma. Los criterios diagnósticos de este síndrome son de origen afectivo como depresión, angustia, llanto fácil, enojo, irritabilidad, ansiedad, confusión y aislamiento social; desde el punto de vista físico se puede presentar mastalgia o mastodinia, inflamación abdominal, cefalea de moderada a intensa y edema de extremidades. Algunas pacientes refieren accesos de pánico al saber que la segunda mitad del ciclo menstrual va a presentar los síntomas antes mencionados; en raras ocasiones puede llegar al suicidio.

Clínicamente puede interpretarse como un problema psiquiátrico, pero se descarta a través de la historia clínica, en la que puede mostrarse que este problema es cíclico: en la segunda parte del ciclo menstrual en diversas ocasiones, en el examen físico y en el interrogatorio, encontramos los signos y síntomas antes mencionados, y los estudios de laboratorio no indican alguna alteración que nos haga pensar en otra patología. La mayoría de los tratamientos son complejos e inespecíficos. Con base en la experiencia del tratamien-

to con algunas pacientes, podemos aconsejar se sigan los siguientes pasos:

1. Terapia de apoyo, que incluye dieta de carbohidratos, ejercicios aeróbicos, complementos nutricionales que contengan calcio, magnesio, vitamina E y espironolactona.
2. Administración de fluoxetina o sertralina como tratamiento de elección; en caso de que no responda adecuadamente a estas pacientes, se debe valorar la administración de ansiolíticos para aliviar algunos síntomas específicos de tipo afectivo.
3. Conducir a la paciente a estados anovulatorios con anticonceptivos orales o agonistas de la GNRH.

La terapia con las drogas mencionadas deben ser consideradas dependiendo de los síntomas y de la resistencia de estos medicamentos para causar mejoría. Aunque la FDA no ha aprobado estas drogas como tratamiento específico para el SPM pueden ser prescritas. Las drogas de recaptura de los inhibidores de la serotonina son las que de forma inicial debemos administrar en el tratamiento; estas son:

- Fluoxetina de 20 mg a 60 mg al día, administrados en la mañana para reducir el insomnio
- Sertralina de 50 mg a 150 mg al día
- Citalopran 20 mg a 30 mg al día
- Venlafaxina 50 mg al día

La administración de estos medicamentos depende de las indicaciones médicas, que pueden ser variables en el tiempo, la frecuencia y el tipo de medicamento. Tradicionalmente estos medicamentos pueden ser administrados en forma cíclica, pero más recientemente se recomienda su uso continuo para aliviar en lo posible los problemas afectivos que presentan las pacientes, ya que son causa de desórdenes familiares y sociales importantes.

El tratamiento con ansiolíticos como el alprazolam es efectivo en algunas pacientes, pero se debe limitar como uso de primera línea en el

tratamiento de este síndrome. El tratamiento con los agonistas de la GnRH o extirpación ovárica tiene efectos indeseables, como en la menopausia, que acarrearán otros problemas a estas mujeres, pero deben ser contemplados cuando los síntomas son severos. Los anticonceptivos orales pueden disminuir estos síntomas, así como el suplemento de calcio. La administración de magnesio, vitamina B6 y vitamina E pueden tener un efecto discreto. En diversos estudios no se ha confirmado la efectividad de la progesterona como tratamiento del SPM.

## Bibliografía

- AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. *Premenstrual Syndrome*. ACOG Patient Education Pamphlet AP057. ACOG, Washington, 2003.
- BAJO-ARENAS, J. M., J. M. Lailla Vicens y J. Xercavins Montosa. *Fundamentos de ginecología*. 1a ed., Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 2012.
- HOFFMAN, B. L., J. O. Schorge, J. I. Schaffer, L. M. Halvorson, K. D. Bradshaw y F. G. Cunningham. *Williams. Ginecología*. 2a ed., McGraw-Hill Education, México, DF, 2012.
- PAVIA, R. N., G. L. Civeira y F. A. Rosado. "Síndrome disfórico premenstrual de docentes escolares en Mérida, Yucatán", *Ginecol Obstet Mex.* 77 (4), 2009, pp. 183-188.

## 28. VALORACIÓN PREOPERATORIA, COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS Y CUIDADOS POSOPERATORIOS

El primer paso importante para el éxito quirúrgico es, sin lugar a dudas, una buena valoración integral antes de la cirugía, que debe incluir un interrogatorio completo y la exploración física, amén de un diagnóstico preoperatorio correcto, para así tener un plan quirúrgico acorde a la patología que presenta la paciente.

### **Cuidados preoperatorios**

La mayoría de la cirugía ginecológica es electiva y se realiza en la mayoría de los casos en pacientes de bajo riesgo, exceptuando la cirugía oncológica, que en México regularmente es efectuada por el cirujano oncólogo o ginecólogo oncólogo en pacientes mayores de edad, adultas y geriátricas, ya que estas cirugías pueden tener problemas transoperatorios y posoperatorios complejos. Uno de los principales objetivos de los cuidados preoperatorios es asegurar que la paciente esté adecuadamente preparada para el acto quirúrgico al entender las indicaciones, beneficios, riesgos y alternativas de la cirugía, lo cual planteará claramente el médico cirujano a la paciente acompañada preferentemente de su familiar responsable, ya que así se evitarán problemas médico-legales futuros. La preparación preoperatoria la podemos dividir en tres partes.

La primera es la evaluación preoperatoria propiamente, que consiste en la consulta en la cual se realiza la historia clínica completa y la

exploración física, que son claves en la evaluación y preparación de la paciente para el acto quirúrgico. Ahí mismo se indica la necesidad de realizar pruebas preoperatorias como biometría hemática completa, química sanguínea, examen general de orina, pruebas de coagulación y, en pacientes mayores de 40 años, valoración cardiovascular. Debe solicitarse además electrolitos séricos y pruebas de la función pulmonar si detectamos alguna patología en ese nivel. Las pruebas de la función hepática se solicitan en el caso de antecedentes de alcoholismo o daño hepático por alguna hepatitis viral o medicamentosa. Si encontramos patologías agregadas en nuestro interrogatorio y exploración, debemos apoyarnos en otros especialistas para asegurar el éxito del procedimiento quirúrgico. La consulta preanestésica por lo general se realiza 24 horas antes de la cirugía, y deben ofrecerse todos los datos clínicos, de gabinete y de laboratorio, al médico anestesiólogo para una correcta valoración.

Otras pruebas preoperatorias que se realizan, dependiendo de los hallazgos de la historia clínica y de la exploración física, son la citología cervical y la mastografía recientes, ya que, como sabemos, el cáncer del cuello uterino y mamario son las dos principales entidades oncológicas que presenta la mujer en México. En el caso de la cirugía ginecológica-oncológica se solicitarán marcadores tumorales, si así lo amerita la patología, y una telerradiografía de tórax anteroposterior y lateral para descartar metástasis en este órgano.

La última concierne al tratamiento posoperatorio: debemos tomar en cuenta la profilaxis contra la trombosis venosa profunda (TVP), que sería la deambulación temprana en el posoperatorio. Las medidas que se utilizan para evitar la TVP son: medias de compresión en miembros inferiores o compresión neumática, remoción de placas dentales, ausencia completa de maquillaje y utilización de turbante para evitar causar molestias durante la cirugía. En pacientes con alto riesgo de presentar TVP como pacientes obesas, oncológicas, diabéticas o con antecedentes de TVP, o en el caso de que se tenga planeada una cirugía prolongada, se deberá administrar 5 000 unidades de heparina subcutánea 30 minutos antes de la cirugía y cada 8 horas durante el posoperatorio, hasta que la paciente inicie la deambulación.

La profilaxis con enoxiparina para la trombosis venosa en pacientes quirúrgicos sometidos a cirugía ortopédica o general y en pacientes no quirúrgicos inmovilizados de riesgo moderado o elevado para el tromboembolismo implica: 2000 UI/24 h; riesgo alto: 4000 UI/24 h.

En los casos de histerectomía abdominal o vaginal, la profilaxis antibiótica preoperatoria consiste en administrar una cefalosporina de segunda o tercera generación, como se menciona al final de este capítulo. Debemos decir que la profilaxis antibiótica en el posoperatorio no ha demostrado eficacia alguna y su administración está supeditada a alguna infección demostrada después de la cirugía. Es importante realizar por rutina la preparación colorrectal, la cual consiste en enemas evacuantes con agua tibia hasta que salga el agua totalmente limpia, y en la administración preoperatoria de medicamentos contra organismos anaerobios como el metronidazol o clindamicina. Está indicada la profilaxis preoperatoria en la endocarditis subaguda bacteriana en los casos de pacientes de moderado y alto riesgo, los cuales deben recibir ampicilina por vía endovenosa 30 minutos antes del inicio de la cirugía y 6 horas después de ésta, y gentamicina junto con la primera dosis de ampicilina. Otro esquema es la vancomicina junto con la gentamicina, en caso de alergia a la penicilina.

Como ya hemos dicho, la preparación intestinal es importante, ya que reduce al intestino su contenido y proporciona un mejor campo en la pelvis y el abdomen, facilitando la cirugía. En los casos de cirugía mayor es importante contar con concentrados eritrocitarios para la transfusión sanguínea, ya que el sangrado abundante en el transoperatorio es de esperarse. En pacientes sanas adultas una pérdida de 500 a 700 mililitros es bien tolerada. Las medicaciones que tengan indicadas las pacientes para la hipertensión arterial pueden ser administradas en la mañana de la intervención quirúrgica. Las enfermas diabéticas se deben manejar en el trans y posoperatorio mediante insulina, dependiendo de las cifras de glucosa en la sangre. Es conveniente la administración de una benzodiacepina el día anterior a la cirugía para evitar en lo posible la ansiedad.

No debemos dejar a un lado el consentimiento informado que estamos obligados a ofrecer a la paciente y que debe incluir la explicación de la conveniencia de la cirugía, los riesgos y las posibles alternativas de

tratamiento. Debemos estar seguros de que la paciente ha comprendido todas y cada una de nuestras explicaciones para aceptar la cirugía y obtener la firma del documento de consentimiento informado. Las complicaciones más importantes en el tiempo perioperatorio son: infarto agudo del miocardio, infección, sangrado, embolia pulmonar y TVP. El riesgo de muerte provocado por la anestesia es de uno por 10 000 pacientes.

Entre las posibles complicaciones introoperatorias contamos la hemorragia, por lo que deben contemplarse de dos a cuatro unidades de paquetes heritrocitarios. Otra es la lesión del uretero, que se produce en 0.3% de los casos y cuyas localizaciones más frecuentes de lesión en la histerectomía son a nivel del ligamento infundíbulo-pélvico, de la arteria uterina, de la unión ureterovesical y en la sección de los ligamentos úterosacros. En estos casos lo adecuado es darse cuenta del accidente para poder realizar intraoperatoriamente una cistoscopia con índigo de carmín para confirmar la integridad del uretero o permitir realizar la reparación inmediata de la lesión. La reparación del uréter se puede hacer con la reimplantación sobre la vejiga (ureteroneocistostomía); es el procedimiento de elección, y es posible si la lesión se produce dentro de los 6 cm a partir de la vejiga. La ureteroureterostomía es el procedimiento de elección cuando la lesión ureteral se produce en la parte alta de la pelvis (aproximadamente a 7 cm o más de la vejiga). Otra técnica de reparación es la reparación ureteral término-terminal en pico de flauta.

Desafortunadamente hay casos en que el diagnóstico de la lesión ureteral pasa desapercibido y se realiza después de la cirugía, mediante una pielografía retrógrada con cistoscopia y colocación de un catéter o nefrostomía percutánea con colocación de catéter. La recuperación del flujo del riñón obstruido depende de la duración de la obstrucción, del grado de obstrucción (total o parcial), del grado de reflujo, de la presencia de infección y del estado de la función renal previa a la cirugía. Las lesiones vesicales por lo común son pequeñas (de 1 cm a 2 cm) las cuales pueden repararse mediante sutura continua con material reabsorbible 3-0 (vycril), con puntos separados en la serosa (cierre en dos planos). Laceraciones mayores requieren la movilización de la vejiga para que la sutura no quede en tensión; en ambos casos debe dejarse

una sonda vesical a permanencia o talla suprapúbica de 10 a 14 días junto con la administración de un antibiótico para la cicatrización, lo que evitará la infección posterior.

Las lesiones del intestino delgado y grueso pueden ser reparadas de primera instancia siempre y cuando se haya preparado preoperatoriamente el intestino como anteriormente apuntamos. Por lo regular se ocupa sutura absorbible de absorción retardada de 3-0 o 4-0. En caso de no tener preparación intestinal se recomienda efectuar una colostomía o ileostomía de derivación.

### **Cuidados posoperatorios**

El objetivo de los cuidados posoperatorios es que la paciente recupere su salud fisiológica y mental. Se sabe que durante las primeras 24 horas posteriores a la cirugía, en intervenciones con enfermedades concomitantes o extensas intervenciones en el caso de las neoplasias malignas, la monitorización y asistencia de los sistemas cardiovascular, renal y respiratorio proporciona la información más valiosa acerca de la condición real del paciente; éstos deben proporcionarse en una sala de cuidados intermedios o intensivos hasta que se estabilicen los signos vitales. En el caso de intervenciones ginecológicas por enfermedades benignas, la paciente puede ser trasladada a una sala de recuperación entre 1 y 4 horas hasta la estabilización de sus signos vitales. Algunos problemas son imprevisibles y, por lo tanto, resulta esencial un diagnóstico y un tratamiento precoz de las complicaciones en el posoperatorio. Las complicaciones menores que pasan inadvertidas pueden evolucionar hasta considerarse graves tanto para la paciente como para el médico; estas prolongan la estancia posoperatoria habitual.

La morbilidad puede ser reducida mediante una evaluación preoperatoria apropiada de la candidata para cirugía. Es importante identificar a aquellas pacientes en situación de riesgo para el desarrollo de trombosis venosa y administrar la profilaxis adecuada. La mejoría del estado nutricional también favorece la cicatrización de la herida y reduce la duración del periodo de recuperación posoperatorio.

## Fiebre posoperatoria

La definición exacta de morbilidad febril posoperatoria varía en gran medida dependiendo de los autores, aunque la temperatura normal suele ser de 37.2 °C por la mañana y de 37.7 °C global; la mayoría de definiciones utilizan una temperatura mayor de 38 °C como indicador febril de morbilidad.

No es raro que las pacientes ginecológicas presenten un aumento de la temperatura durante las primeras 72 horas del periodo posoperatorio, sobre todo a últimas horas de la tarde y de la noche. El principal objetivo del médico al examinar una paciente febril en el posoperatorio es averiguar si la fiebre es ocasionada por una infección. Aproximadamente 25% de las mujeres sometidas a histerectomía abdominal y 35% de las mujeres sometidas a histerectomía vaginal presentan infección después una morbilidad febril.

De los casos de fiebre postoperatoria, 20% están relacionados directamente con una infección y 80% lo están con causas no infecciosas. Algunos procesos requieren una intervención activa y otros son autolimitados. Por lo tanto, es fundamental no instaurar un tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro a una paciente febril en el posoperatorio. Además resulta innecesario administrar antipiréticos para reducir la temperatura. Es posible que la fiebre sea una respuesta beneficiosa, sobre todo si se trata de un leve aumento durante las primeras 48 a 72 horas posteriores a una intervención quirúrgica.

La fiebre es el problema diagnóstico más habitual en la paciente posoperatoria. Entre las causas más comunes se incluyen: atelectasia pulmonar, ventilación pulmonar insuficiente, neumonía, infección del tracto urinario, infección o hematoma en la herida, flebitis superficial o profunda, fiebre de origen medicamentoso (véase la tabla 1).

La investigación adecuada de una fiebre posoperatoria requiere mayor énfasis en la exploración física, además de las pruebas de laboratorio y radiológicas. En algunos casos las complicaciones que se presentan durante el acto quirúrgico son posibles causas de fiebre: aspiración de contenido gástrico u oral, inserción de cuerpos extraños, drenajes, transfusiones de elementos sanguíneos o de algunos fármacos que produzcan

alergias. Solicitar una lista específica de pruebas de laboratorio no está justificado; las tres pruebas solicitadas con mayor frecuencia son: biometría hemática completa, radiografía torácica y un análisis de orina. Otras pruebas habituales son cultivo y tinciones de Gram de líquidos corporales, incluidos esputo, orina y sangre. Una fiebre persistente no diagnosticada puede requerir el análisis de las pruebas de función hepática, o estudios especiales de diagnóstico por imagen, como una pielografía intravenosa, una tomografía computarizada o una resonancia magnética para detectar trastornos ureterales, abscesos o cuerpos extraños.

La fiebre es un signo posoperatorio común que afecta aproximadamente a 75% de las pacientes. Raras veces la causa de la fiebre es una infección grave; se cree que la hipo ventilación es la causa más frecuente de la fiebre en las primeras 48 horas posteriores a la cirugía. Los pacientes que llegan a presentar fiebre como resultado de cuerpos extraños, o catéteres de Foley, permanecen afebriles durante varios días y posteriormente experimentan picos febriles.

En contraste con ello, las infecciones pélvicas o de heridas que suelen diagnosticarse clínicamente entre el día 4 y 7 del posoperatorio se asocian a una febrícula iniciada a comienzos del periodo posoperatorio. Las pacientes con una fiebre de origen medicamentoso se sienten mejor y no parecen tan enfermas como sería de esperar. La taquicardia asociada a la elevación de la temperatura suele ser muy inferior a la esperada con una temperatura derivada de una inflamación o infección. La presencia de eosinofilia indica una fiebre iatrogénica; sin embargo, se trata de un diagnóstico presuntivo. La evidencia de presunción de una fiebre de origen medicamentoso se establece cuando la fiebre desaparece tras suspender la administración del fármaco.

La tromboflebitis superficial ocasiona a menudo una fiebre enigmática. Por este motivo es importante cambiar de forma empírica las soluciones intravenosas que hayan permanecido colocadas por más de 48 horas. La etiología de las reacciones transfusionales es dudosa; sin embargo, éstas pueden estar causadas por anticuerpos antileucocitarios o antiplaquetarios. Siempre que no se detecte una incompatibilidad al tipo sanguíneo puede mantenerse un tratamiento conservador. La investigación básica de la fiebre debe repetirse a intervalos hasta

confirmar un diagnóstico; es preciso volver a examinar a la paciente y solicitar pruebas selectivas de laboratorio.

Entre las causas raras de fiebre posoperatoria se incluyen neoplasias malignas, tromboflebitis pélvicas, crisis tiroideas e hipertermia maligna. Es importante considerar que la fiebre es una respuesta fisiológica beneficiosa para la paciente; por esta razón, a menos que la paciente presente síntomas secundarios persistentes a la temperatura elevada, no es necesario prescribir una medicación antipirética.

### **Complicaciones vasculares**

De las pacientes ginecológicas, aproximadamente 15% experimenta trombosis venosa. La embolia pulmonar es responsable de 40% de las muertes posoperatorias en las pacientes ginecológicas. La profilaxis pre y posoperatoria con el uso de heparina, dextrán, medias elásticas antiembólicas y dispositivos de compresión neumática intermitente ayudan a reducir la incidencia de embolias pulmonares en pacientes de alto riesgo.

La estasis venosa representa el factor esencial para la formación de trombos posoperatorios. En la pelvis y en las extremidades inferiores se asocia con un aumento de la agregación y de la adherencia de las plaquetas a las paredes venosas, con la liberación de una sustancia similar a la tromboplastina, que induce la formación de un conglomerado de plaquetas, fibrina y eritrocitos, que conducen a la formación del trombo. Se ha demostrado que el retorno venoso desde las extremidades inferiores disminuye hasta la mitad de su velocidad normal durante el procedimiento quirúrgico. Esta disminución es consecuencia de la pérdida del tono muscular debida a la relajación muscular ocasionada por la anestesia. El flujo sanguíneo proveniente de las extremidades inferiores se reduce adicionalmente hasta alrededor de 75% de lo normal inmediatamente después de la operación; esta disminución de la velocidad del flujo sanguíneo persiste durante 10 a 14 días debido a la desaparición del mecanismo de bombeo de los músculos de las piernas. El principal sitio de formación de los coágulos se encuentra en los senos venosos sóleos de la pantorrilla, una fracción de la arcada venosa que

comunica con la vena tibial posterior y la peronea, las cuales drenan hacia el músculo sóleo.

**Tabla 1.** Tiempo de inicio usual de la fiebre en varias complicaciones posoperatorias

Causas	Día						Una semana o más
	1	2	3	4	5	6	
Atelectasia							
Neumonía							
Infección en herida Estreptocócica o							
Clostrídica Otras bacterias							
Abscesos ováricos							
Celulitis en cúpula vaginal							
Flebitis Superficial Profunda							
Infección del tracto urinario							
Lesión ureteral o vesical							

Otro factor que conduce a la distribución de la velocidad de circulación sanguínea es la cirugía prolongada, con movilización del intestino hacia la parte superior del abdomen y obstrucción de la vena cava subyacente (véase el cuadro 1.)

**Cuadro 1.** Categorías de riesgo de tromboembolismos en operaciones ginecológicas

<i>Categoría de riesgo</i>	<i>Bajo</i>	<i>Medio</i>	<i>Elevado</i>
Edad	30	40	50
Factores de contribución para operación	No complicada o menor	Abdominal o pélvica menor	Neoplasia maligna extensa mayor
Peso		Obesidad moderada, 75 a 90 kg o > 20% del peso ideal	Obesas mórbidas (>115kg o >30% del peso ideal)
Trombosis venas de la pantorrilla	2%	10-35%	Trombosis venosa previa Venas varicosas Cardiopatía Diabetes (insulino dependiente) 30-60%
<i>Trombosis venosa iliofemoral</i>	0.4%	2-8%	5-10%
<i>Embolia pulmonar grave</i>	0.2%	0.1-0.5%	1%
<i>Profilaxis recomendada</i>	Deambulación precoz	Dosis baja de heparina o compresión neumática intermitente	Dosis baja de heparina o compresión neumática intermitente

FUENTE: R. F. Mattingly y J. D. Thompson (eds.) *Te Linde's operative*, 6a ed., LB Lippincott Co, Philadelphia, 1985, p. 106.

## **Diagnóstico de trombosis profunda**

Los métodos clínicos tradicionales usados para diagnosticar trombosis venosa de las extremidades inferiores son relativos. Estos métodos pueden tener un margen de error hasta de 50%. Últimamente se han utilizado técnicas tales como la venografía, el rastreo con fibrinógeno marcado con yodo 125, ultrasonido Doppler y plestimografía de impedancia seriada con otras modalidades de visualización por imágenes. Se considera a la venografía el método más definitivo para el diagnóstico de trombosis profunda. Se reserva para pacientes en quienes existen sospechas clínicas de trombosis venosa o de embolia pulmonar.

## **Factores de riesgo para complicaciones vasculares**

Existen varios factores que predisponen el desarrollo de trombosis venosas en las mujeres; los principales son: edad que rebase los 40 años, obesidad superior en aproximadamente 20% respecto al peso ideal, cirugía prolongada e inmovilidad en los periodos preoperatorio, transoperatorio y posoperatorio. Además, los antecedentes de tumor maligno pélvico, tromboembolismo, diabetes, insuficiencia cardiaca, radioterapia y enfermedad pulmonar crónica aumentan el riesgo. El tratamiento más efectivo de la trombosis venosa es la prevención.

Debido a que entre 5% y 45% de las pacientes sometidas a una operación ginecológica mayor desarrollará trombosis venosa de las extremidades inferiores, antes de la intervención quirúrgica debe considerarse la posibilidad de un tratamiento profiláctico, para prevenir complicaciones. Numerosos estudios documentan la disminución de la incidencia de trombosis venosa profunda tratada con dosis reducidas de heparina. Se ha evaluado la efectividad de la heparina administrándose en dosis de 5000 UI por vía subcutánea, 2 horas antes de la operación y cada 8 horas durante 7 días después de la cirugía. Las bajas dosis de heparina interfieren en las fases tempranas de la coagulación previas a la formación de trombina, lo que impide la formación de trombos, sin alterar de manera significativa los factores de coagulación en el plasma (un proble-

ma es el síndrome de coágulo blanco, producido por una nueva formación de trombos asociada a la trombocitopenia, como resultado de una agregación irreversible de plaquetas). Otra alternativa es la enoxiparina, cuya aplicación es de 20 mg, dos horas antes de la cirugía ginecológica, por vía subcutánea; se continúa, dependiendo del riesgo de la formación de trombos, de 20 mg a 40 mg diarios, por vía subcutánea, cada 8 a 12 horas por 7 días.

Lo anterior aunado a las medidas comprensivas con el uso de medias graduadas y una deambulación temprana representan una profilaxis adecuada para las pacientes quirúrgicas ginecológicas.

### **Complicaciones respiratorias**

Las alteraciones de la función pulmonar representan cambios previstos fisiológicamente en pacientes sometidas al acto anestésico e intervenciones quirúrgicas que invadan la cavidad peritoneal.

La hipoventilación es una de las complicaciones más frecuentes y temibles en el periodo posoperatorio inmediato, incluso en pacientes con pulmones normales. La hipoventilación es definida como un nivel de ventilación alveolar insuficiente para prevenir la acumulación de anhídrido carbónico. Las causas posibles incluyen depresión del control respiratorio central por obesidad, enfermedad neuromuscular, dolor, vendajes restrictivos, inmovilidad. Evidentemente las pacientes con trastornos respiratorios obstructivos y restrictivos tienen mucho más posibilidades de desarrollar hipoventilación durante este periodo. La ventilación insuficiente puede no ser evidente, a menos que se estime la ventilación alveolar. En última instancia, los estudios de los gases en sangre arterial representan el método más preciso para medir la ventilación alveolar.

En la respiración normal se reproducen inspiraciones profundas, involuntarias y periódicas que facilitan la expansión de todas las zonas pulmonares. El dolor, la posición supina y la distensión abdominal contribuyen a un patrón de respiración superficial monótona a causa del dolor provocado por una incisión abdominal. La respiración torácica predomina sobre la respiración abdominal.

La consiguiente reducción del movimiento del diafragma contribuye al desarrollo de atelectasias. Es bien sabido que la obstrucción de las vías aéreas puede conducir a este padecimiento. Además, las secreciones acumuladas durante la anestesia pueden conducir a la obstrucción de las vías aéreas de pequeño calibre y contribuir al desarrollo del mismo. La atelectasia puede presentarse como una triada clásica de fiebre, taquipnea y taquicardia en las primeras 72 horas del posoperatorio.

Una vez resuelto de modo natural el problema entre el tercero y quinto día después de la cirugía, es preciso, sin embargo, efectuar todos los esfuerzos posibles para prevenir estos eventos.

La neumonía posoperatoria ha disminuido en frecuencia con la introducción de la deambulación temprana y la terapéutica respiratoria adecuada en el posoperatorio inmediato. Dado que la neumonía a menudo se asocia con atelectasias e hipoventilación, la prevención o la rápida reversión resultan las medidas profilácticas más adecuadas.

## **Complicaciones cardiovasculares**

El choque es un proceso patológico en el que la insuficiencia circulatoria impide la perfusión vascular adecuada de órganos vitales. La hipotensión sistémica ocasiona una deficiente perfusión tisular y una reducción del llenado capilar. Si se prolonga la hipotensión ocasiona oliguria, acidosis metabólica progresiva e insuficiencia de múltiples sistemas orgánicos. El choque puede estar causado por una hemorragia, una insuficiencia cardíaca, proceso infeccioso o por reacciones anafilácticas.

La hipovolemia puede ser derivada de un volumen preoperatorio deficiente del paciente, de la pérdida de sangre no reemplazada durante el acto quirúrgico o de reposición de líquidos inadecuada. La mayoría de los casos están ocasionados por hemostasia inadecuada. Otras causas pueden ser debidas a los efectos residuales de la anestesia o de una sedación excesiva.

Los objetivos del tratamiento consisten en reponer y reinstaurar el volumen eficaz de sangre circulante y en establecer una perfusión y

oxigenación celular normal. De lo contrario, el efecto de mayor riesgo es la trombosis coronaria e isquemia miocárdica.

### **Complicaciones del tracto urinario**

El problema más frecuente asociado con la vejiga femenina es la atonía causada por la sobredistensión y la renuencia de la paciente a iniciar la micción voluntaria. Después de una intervención quirúrgica abdominal la paciente a menudo se resiste a contraer los músculos abdominales y generar una presión intrabdominal contra la cúpula vesical suficiente para desencadenar el reflujo de la micción.

El principal trastorno consiste en un traumatismo directo y un edema provocado por el procedimiento quirúrgico en los tejidos perivesicales. Las bacteriurias también pueden ocurrir con el uso de los catéteres vesicales. Por esto es conveniente utilizar en forma juiciosa el catéter de Foley, recomendando con su uso un sistema de drenaje cerrado y estéril para reducir la incidencia de infecciones de vías urinarias. En ocasiones es necesario el empleo de un catéter urinario transabdominal suprapúbico, lo cual reduce el malestar de la paciente y permite que la micción espontánea ocurra antes. No recomendamos la profilaxis antibiótica sistémica para este tipo de eventos, a menos que la paciente se encuentre inmunodeprimida. El diagnóstico de infección de vías urinarias se establecerá mediante análisis de orina y urocultivo.

Las fístulas vesicovaginales y ureterovaginales son complicaciones no graves que pueden llegar a presentarse. Se ha comprobado que las intervenciones ginecológicas son la causa de un porcentaje aproximado a 75% de las fístulas del tracto urinario. Y resulta que la causa más frecuente no es la difícil operación quirúrgica de un cáncer, sino la histerectomía total abdominal por procesos benignos. Se ha estimado que en una de cada 200 histerectomías abdominales se produce una lesión ureteral. El síntoma clásico de una fístula de vías urinarias es indoloro y, además, una continua pérdida de orina, en general por la vagina, que está relacionada en ocasiones con cambios

de posición o postura. La mayoría de las fístulas se vuelven sintomáticas de 10 a 12 días después de la cirugía y en ocasiones hasta 30 días después.

La investigación previa a la reparación quirúrgica de una fístula vesicovaginal incluye pielografía intravenosa, cistoscopia y, en ocasiones, biopsia de los márgenes de la fístula si existe la sospecha de carcinoma. La reparación debe demorarse de seis a ocho semanas después para permitir los procesos de granulación en los márgenes.

### **Complicaciones gastrointestinales**

El funcionamiento del tracto gastrointestinal durante el manejo posoperatorio es muy importante. Cada paciente debe ser tratada individualmente. Las pacientes sometidas a operaciones no complicadas pueden recibir líquidos el primer día después de la operación si existen ruidos intestinales, si el examen del abdomen no revela distensión y si la paciente no sufre náuseas resultantes de la anestesia. Una vez superado el primer periodo, la dieta debe ser modificada en forma progresiva hasta llegar a una dieta regular. La paciente gravemente enferma o desnutrida, o la que se sometió a una operación bastante extensa, puede beneficiarse con la implementación preoperatoria y posoperatoria de nutrición parenteral.

Es importante establecer la diferencia entre un íleo adinámico y una obstrucción intestinal en el posoperatorio, para poder instaurar una terapia adecuada. La diferenciación certera entre estas dos complicaciones posoperatorias sólo es posible mediante un monitoreo clínico cuidadoso de los ruidos intestinales, estudios radiológicos seriados del abdomen y la obtención frecuente de recuentos leucocitarios. Una característica clave de la obstrucción intestinal avanzada es la necrosis de la pared intestinal, la cual se asocia con una leucocitosis progresiva, distensión abdominal y peritonitis. La enfermedad ginecológica más comúnmente asociada con íleo y obstrucción intestinal es la enfermedad pélvica inflamatoria severa (véase el cuadro 2).

**Cuadro 2.** Diagnóstico diferencial entre íleo posoperatorio y obstrucción posoperatoria

<i>Manifestaciones clínicas</i>	<i>Íleo posoperatorio</i>	<i>Obstrucción posoperatoria</i>
Dolor abdominal	Molestias por la distensión pero sin espasmos	Espasmos dolorosos progresivamente intensos
Relación con operación previa	En general entre 48-72 horas de operación	En general tardía, incluso 5-7 días desde el inicio
Náuseas y vómitos	Presentes	Presentes
Distensión	Presente	Presente
Ruidos intestinales peristálticos	Ausentes o hipoactivos	Borborigmos con impulsos y tintineos de tono alto
Fiebre	Sólo si se relaciona con una peritonitis	Raras veces, a menos que se gangrene el intestino
Radiografía abdominal	Asas distendidas de intestino delgado y grueso; presencia habitual de gas en el colon	Asas múltiples o aisladas de intestino distendido, en general, con niveles hidroaéreos en intestino delgado
Tratamiento	Conservador con aspiración Nasogástrica, enemas, estimulación colinérgica	Parcial: conservador con descompresión nasogástrica o completo: quirúrgico

FUENTE: R. F. Mattingly y J. D. Thompson (eds.). *Te Linde's Operative Gynecology*. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1985, p. 102.

## **Nutrición parenteral total**

El soporte nutricional ha demostrado ser eficaz en pacientes sometidas a cirugía mayor, en casos de disfunción intestinal, en pacientes con dificultades para la alimentación oral y en pacientes con cáncer. La nutrición parenteral puede ser administrada a través de un acceso central o periférico, según el estado nutricional inicial de la paciente. Las pacientes hospitalizadas pueden requerir nutrición parenteral total por enfermedades tales como una obstrucción del tracto gastrointestinal, íleo prolongado, síndrome del intestino delgado corto, enteritis por radiaciones, absceso intrabdominal, pancreatitis, enteritis regional o fístula enterocutánea.

Una paciente con cualquier evento que impida la ingesta oral de una cantidad adecuada de alimentos durante un lapso de siete a diez días probablemente deba ser tratada con nutrición parenteral.

## **Tratamiento de reposición con estrógenos**

En la paciente posquirúrgica que ha sido sometida a una ooforectomía bilateral durante la cirugía pélvica se producen cambios metabólicos significativos como consecuencia de la deficiencia de estrógenos. Los efectos de mayor importancia incluyen síntomas vasomotores, atrofia genitourinaria y osteoporosis. Antes del acto quirúrgico y con la probabilidad de la ooforectomía, el cirujano debe explicar los riesgos y beneficios de la terapia de reemplazo hormonal.

La ooforectomía profiláctica es una medida que procede si la paciente se encuentra cerca de la menopausia o rebasa los 45 años de edad, dado que el cáncer de ovario representa un gran porcentaje de muertes por neoplasias ginecológicas y su índice de curación no se ha modificado en los últimos 30 años. Estas observaciones han conducido a muchos ginecólogos a extirpar los ovarios en el momento de la histerectomía. La facilidad de un tratamiento de reemplazo hormonal con estrógenos justifica en gran parte la medida de esta modalidad quirúrgica.

Entre las secuelas más importantes de la castración quirúrgica o de la menopausia natural se encuentra la desmineralización ósea u osteoporosis. La disminución brusca de los niveles plasmáticos de estrógenos después de la ooforectomía se asocia con una resorción ósea sin que se produzcan cambios en la composición química del hueso.

Este proceso de resorción afecta la totalidad del esqueleto, aunque el hueso esponjoso más blando se desmineraliza con mayor rapidez que el hueso cortical más duro. Por este motivo los efectos primarios de la osteoporosis consisten en fracturas espontáneas de la parte distal del radio, de los cuerpos vertebrales o del cuello del fémur. Existen muchos compuestos estrogénicos; algunos de uso común son los estrógenos equinos conjugados en dosis de 0.625 mg/día por lapsos de 21 días de cada mes. La administración profiláctica de estrógenos será decidida en cada caso y el tratamiento debe llevar una vigilancia estrecha.

### **Complicaciones en la herida quirúrgica**

Una infección en la herida prolonga la estancia hospitalaria; la contaminación de la herida se produce en el quirófano, pero no todas las heridas que alojan bacterias se infectan. Aunque gran parte de la contaminación ocurre dentro del campo quirúrgico, la otra fuente importante es el ambiente. En todas las heridas quirúrgicas están presentes pequeñas cantidades de bacterias; sin embargo, el crecimiento bacteriano es facilitado por la disminución del oxígeno tisular y por la presencia de cantidades excesivas de tejido necrótico. Existe además la fuente endógena: el material purulento de un absceso pélvico.

El primer síntoma de la mayoría de las infecciones en heridas aparece entre el día 5 y el 10 posoperatorio. El primer signo suele ser la aparición de fiebre, seguida por taquicardia y diversos grados del dolor, además de la sensibilidad a la palpación. Al progresar la infección en las heridas, éstas presentan áreas de fluctuación, induración y, en algunas, crepitación. El tratamiento de cualquier herida infectada consiste en la abertura y drenaje de la misma, efectuando toma de cultivo; posteriormente se procede a la debridación e irrigación periódica.

Cuando se tiene información específica respecto al cultivo se debe iniciar terapia antibiótica que cubra los microorganismos señalados; finalmente se realizará un cierre primario de la herida. Los hematomas en la herida se originan por hemostasia inadecuada, y se manifiestan por dolor y aumento de volumen en la zona. Cuando se descubre un hematoma poco tiempo después de la operación, el paciente debe regresar al quirófano para reabrir la herida en condiciones asépticas, evacuar el hematoma, encontrar y ligar el vaso sangrante y practicar un cierre primario.

### **Dehiscencia de la herida**

La dehiscencia es la separación de la fascia, por lo general en el abdomen; la evisceración indica la extrusión del contenido peritoneal a través de una separación fascial. Los factores locales que incrementan la probabilidad de que la herida se abra incluyen hemorragia, infección, exceso de material de sutura y mala técnica quirúrgica. La dehiscencia sin evisceración se detecta por la aparición de un líquido color salmón que drena por la herida, lo que ocurre al día 4 o 5 posoperatorio en 85% de los casos.

En ocasiones la dehiscencia se evidencia cuando se retiran las suturas de la piel y se produce la evisceración del contenido abdominal. Si hay evisceración, se aplican toallas estériles y húmedas a los intestinos o epiplón y la paciente regresa a quirófano. La presentación tardía de la dehiscencia es como una hernia incisional. Las infecciones del espacio retroperitoneal son raras.

### **Neuropatía posoperatoria**

La irrigación vascular del nervio femoral puede verse comprometida durante una histerectomía vaginal o abdominal. El nervio femoral es la rama mayor del plexo lumbar y se origina de las ramas principales de L2, L3 y L4. Aporta función motora a varios músculos de las extremidades inferiores. Se ha descrito que la fisiopatología de esta complicación es derivada de una compresión continua con el separador abdominal,

que ocasiona necrosis isquémica del nervio. Entre los factores que contribuyen a esta complicación se encuentran la delgadez de la paciente, hojas largas del separador abdominal, duración prolongada de la intervención quirúrgica y enfermedades sistémicas como la diabetes mellitus, gota, alcoholismo y desnutrición. Las pacientes con esta complicación pueden experimentar entumecimiento, parestesias y dificultad para la deambulación. También pueden tener dificultad en levantar la rodilla afectada debido al compromiso del cuádriceps. Por lo general estos síntomas neurológicos se manifiestan durante las primeras 24 a 72 horas posteriores a la intervención quirúrgica. Estos síntomas ocasionan una gran ansiedad a la paciente.

Las funciones muscular y sensorial se recuperan espontáneamente al cabo de varias semanas o meses. Es preciso que la paciente consulte a un fisioterapeuta para su rehabilitación.

### **Complicaciones psicológicas**

El tratamiento adecuado al dolor durante el periodo posoperatorio es uno de los principales objetivos en estos casos. La mayoría de las pacientes experimenta un dolor entre moderado e intenso durante las primeras 24 horas tras una intervención ginecológica. Sin embargo, tanto el dolor como el sufrimiento son episodios personales cuyo grado y presencia únicamente pueden medirse de modo individual. A muchas pacientes sometidas a operaciones ginecológicas se les prescriben dosis analgésicas inferiores a las adecuadas para aliviar el dolor.

El alivio inadecuado del dolor prolonga la estancia hospitalaria y tiene consecuencias psicológicas adversas. Numerosos cirujanos y anesthesiólogos opinan que la administración de analgésicos en el periodo perioperatorio, antes que la paciente experimente la sensación del dolor, favorece el control del dolor.

Los periodos anterior y posterior a una intervención quirúrgica son estresantes para las pacientes. Tras las intervenciones, las pacientes deben superar ese reto teniendo en cuenta que a veces es necesario que transcurran varios meses hasta completar el proceso. Los temas rela-

cionados con la imagen corporal y la sexualidad de la mujer adquieren una relevancia especial en el caso de histerectomía. Las conversaciones con la paciente son fundamentales durante las visitas posoperatorias.

La vigilancia estrecha en el posoperatorio es básica para la recuperación adecuada de la paciente, de modo que si se detecta cualquier alteración se pueda instituir un tratamiento rápido y eficaz para impedir en lo posible complicaciones que puedan hacer que aumente la morbilidad y la mortalidad posoperatoria.

### **Antibióticos profilácticos**

Aunque es un tema discutido, en la revista de la ACOG, *Practice Bulletin*, de mayo de 2009, se sentaron las bases para la administración de antibióticos profilácticos en la cirugía ginecológica, los cuales se resumen a continuación:

- La cirugía ginecológica y el uso de material quirúrgico, así como de suturas incrementan el riesgo de infección.
- El sitio más propicio para las infecciones quirúrgicas se encuentra en la flora de la piel del sitio de la incisión quirúrgica o vagina.
- Los organismos comúnmente aislados son los Gram-positivos aerobios, pero pueden incluir bacterias anaerobias y aerobios Gram-positivos.
- Cuando la cirugía es efectuada por vía vaginal es frecuente la infección polimicrobiana por aerobios y anaerobios.
- La histerectomía se considera una herida limpia contaminada según el sistema de clasificación quirúrgica.
- Para que la profilaxis antimicrobiana sea eficaz se tiene que disponer de antibióticos por corto tiempo, antes del inicio de la inoculación de bacterias en la incisión quirúrgica. También un retraso en la aplicación del antibiótico posterior a tres o cuatro horas del inicio de la cirugía resulta en una profilaxis poco efectiva. Se recomienda la administración del antibiótico profiláctico durante la inducción de la anestesia en los procedimientos ginecológicos mayores.

- Se sugiere la cefazolina como antibiótico profiláctico de única dosis si la cirugía es igual o menor a tres horas. Si sobrepasa este tiempo se recomienda una segunda dosis, al igual que en aquellas cirugías en que las pacientes tengan un sangrado superior a los 1500 mililitros.
- Las cefalosporinas (ceftriaxona o cefotaxima) son los antibióticos más utilizados en los procedimientos quirúrgicos, ya que tienen una baja incidencia de reacciones alérgicas y efectos secundarios. En mujeres mayores de 100 kg de peso se debe de incrementar el antibiótico profiláctico.
- Se ha comprobado el beneficio de la antibioticoterapia profiláctica en la histerectomía vaginal o abdominal, ya que reduce las infecciones y morbilidad posoperatoria, lo que se traduce en menos días de hospitalización.
- No se recomienda la profilaxis con antibióticos en pacientes sometidos a laparoscopia diagnóstica o laparotomía exploradora. Igualmente no se ha demostrado el beneficio de la profilaxis con doxiciclina o azitromicina en la aplicación de DIU para evitar la enfermedad inflamatoria pélvica.
- En el legrado uterino por aborto es conveniente administrar doxiciclina una hora antes del inicio del legrado y 200 miligramos posteriores al término de éste.
- En la preparación intestinal se puede utilizar el régimen de cefoxitina (cefalosporinas) o cefotetan para prevenir la infección en el sitio de incisión quirúrgica. Igualmente el metronidazol o clindamicina son efectivos.
- En la colpoperineoplastia está indicada la profilaxis antibiótica, del mismo modo que en la histerectomía.
- En el caso de pacientes alérgicas a la penicilina se pueden utilizar con precaución cefalosporinas de segunda y tercera generación, ya que no incrementan la reacción alérgica. Otra opción es el metronidazol o la clindamicina.
- Las pacientes que tengan cultivos positivos a vaginosis bacteriana deben ser tratadas antes de la programación de una histerectomía, ya que incrementa la infección en el mango vaginal remanente.

## Bibliografía

- BEREK, J. S. *Ginecología de Novak*. 14a ed., McGraw-Hill-Interamericana, México, 2008.
- KRIVAK, C. T. y K. K. Zorn. "Venous Thromboembolism Obstetrics and Gynecology", *Obstetrics Gynecol.* 2007, pp. 761-775.
- ROSAL, J. y L. V. Ackerman. *Patología quirúrgica*. 10a ed., AMOLCA, Caracas, 2013.
- SCHWARTZ y cols. *Principios de cirugía*. 8a ed., McGraw-Hill-Interamericana, Buenos Aires, 2003.
- THE AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. "Antibiotic Prophylaxis for Gynecologic Procedures", *Obstetrics and Gynecology*. 113 (5), 2009, pp. 1180-1189.
- THOMPSON, R. *Te Linde. Ginecología quirúrgica*. 7a ed., Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 1996.
- TOWNSEND, M. C., D. Beauchamp, M. B. Evers y K. Mattox. *Sabinston. Tratado de cirugía*. 19a ed., Elsevier Saunders, España, 2015.



## 29. ABDOMEN AGUDO EN GINECOLOGÍA

El abdomen agudo (AA) en la esfera ginecológica puede ser de origen genitourinario, gastrointestinal, músculoesquelético o por enfermedades sistémicas, entre otros, lo que demuestra la numerosa cantidad de etiologías que el profesional de la salud debe tener en mente como diagnóstico diferencial frente a un caso de dolor abdominal agudo. Proceden el interrogatorio, la exploración física cuidadosa y el apoyo de los exámenes de laboratorio y gabinete para reforzar o descartar el diagnóstico.

El AA es un síndrome clínico que algunos autores subdividen en dos grandes grupos, según la estrategia de resolución: el AA médico y el quirúrgico. Es de primordial importancia conocer las causas ya que, en el caso de una mujer con dolor abdominal agudo, en la etapa reproductiva, debemos diagnosticar si es de origen ginecológico o no.

### **Interrogatorio**

Se debe interrogar sobre los antecedentes personales y solicitando información cronológica y detallada del actual padecimiento agudo abdominal. Dentro de los antecedentes personales debemos saber la edad, ya que hay diversas patologías que se presentan en ciertas edades más que en otras, y si nos enfocamos a la esfera ginecológica son más frecuentes en la edad reproductiva.

Debemos tomar en cuenta la fecha de la última menstruación y el ritmo menstrual, para saber en qué momento del ciclo se encuentra la

paciente, ya que hay patologías que se presentan en diversos momentos del ciclo menstrual, y un atraso menstrual nos lleva a pensar en un embarazo o patologías asociados.

El uso y el tipo de método anticonceptivo (si lo ha utilizado adecuadamente) puede ayudar a descartar un embarazo y patologías asociadas a él. El uso del DIU nos puede ayudar a sospechar de una enfermedad inflamatoria pélvica (EIP), mientras que si usa un método de barrera correctamente es difícil que presente esta última.

La historia obstétrica nos ayuda a sospechar algunas etiologías; así, una paciente que ha tenido un embarazo ectópico previo tiene más posibilidades de repetirlo.

El legrado uterino instrumental puede ocasionar desde una infección intrauterina hasta una perforación, al igual que las cirugías abdominales previas (ginecológicas o no), pues una apendicectomía previa hace que la descartemos de la patología de fosa iliaca derecha. En el caso de la extirpación de un quiste endometriósico previo, podemos pensar en un nuevo endometrioma, debido a la cronicidad de la enfermedad.

No debemos olvidar que se pueden presentar abdómenes agudos médicos como la porfiria, ruptura de un quiste folicular, peritonitis química como la pancreatitis, etcétera.

## **Padecimiento actual**

Se debe determinar el inicio y determinar las características del dolor, su localización y el patrón de irradiación; si se acompaña de cambios en la micción y en la defecación o en las relaciones sexuales, y de cambios según el día del periodo menstrual; debe considerarse si alguna vez ya había presentado similar molestia y en qué condiciones y a qué le atribuye ella el dolor. Debe consignarse si hay presencia de fiebre, signos de hipotensión ortostática (que nos hablaría de un sangrado de moderado a intenso) y, como ya comentamos, reforzar la atención de los síntomas acompañantes como disuria, polaquiuria, tenesmo vesical, náusea, vómito, diarrea, flujo anormal y dismenorrea severa. Lo anterior nos orienta a un diagnóstico diferencial o a su probable etiología.

## Exploración abdominal

La exploración general debe ser completa, incluida la toma de signos vitales; debe determinarse el estado de gravedad de la enferma.

La exploración abdominal consiste en la inspección para evaluar la forma y el volumen abdominal. La palpación se inicia en el lugar más lejano del cuadrante del abdomen que está más sintomático y se continúa con una palpación superficial y delicada de todo el abdomen, acercándonos a la zona más dolorosa. Posteriormente, efectuamos una palpación media y profunda para localizar, si es posible, la zona dolorosa y determinar si experimenta más dolor a la compresión, si hay resistencia muscular involuntaria o voluntaria, si hay signos de abdomen agudo con signo de rebote positivo a la descompresión brusca. Si se palpa algún tumor, hay que poner atención en sus características: consistencia dura, blanda, móvil, volumen, desplazable o fijo, etc. Debe implementarse la percusión para valorar el cuadrante patológico y determinar si es mate o timpánico; también puño percusión en el ángulo costovertebral para determinar patología nefrológica y auscultar ruidos intestinales, los cuales pueden ser normales, de lucha, disminuidos o de silencio abdominal. La fiebre bien evaluada en estos casos nos orienta a una enfermedad infecciosa o inflamatoria. Debe definirse a la decoloración azul-púrpura periumbilical (signo de Cullen) o en los flancos (signo Grey Turner); ambos signos representan una hemorragia retroperitoneal que ha diseccionado a través de los planos de las fascias, hasta la piel (equimosis). La sangre también puede extravasarse de forma retroperitoneal hasta el perineo, provocando un hematoma escrotal o masa inguinal. Esta hemorragia puede representar un sangrado hemodinámicamente significativo. Tanto el signo de Cullen como el signo de Grey Turner son los más frecuentemente asociados con la pancreatitis hemorrágica y se ven en 1% a 2% de los casos y, por lo general, se ven de dos a tres días después del inicio.

El examen ginecológico se inicia con la introducción del espejo vaginal para valorar si hay sangrado proveniente de la cavidad uterina o del cuello, por algún traumatismo o neoplasia como causante, o de paredes vaginales y fondos de sacos. Si se sospecha hemorragia o ma-

terial purulento en cavidad, es el momento de efectuar una culdocentesis, que cada vez queda más en desuso, pues hay otros medios actualmente para evaluar líquido en cavidad, pero que resulta útil en zonas para las que no hay la tecnología necesaria para un buen diagnóstico.

Posteriormente se palpan los fondos de sacos vaginales en la palpación bimanual, donde nos podemos percatar de si están ocupados por alguna neoplasia, si están dolorosos, y tratar de delimitar los anexos entre la mano abdominal y la vaginal, el tamaño del útero (consistencia, aumento, sensibilidad o dolor) y la movilización del cuello uterino, en el cual hay dolor en cuadros inflamatorios pélvicos (signo de Frenkel positivo). Nunca debemos omitir el tacto rectal para evaluar la impactación fecal, tumores, dolor que se despierta a la presión del recto hacia algún lado en específico y la valoración de los parametrios en caso de infiltración de neoplasias o inflamaciones.

## **Pruebas de laboratorio**

Debe efectuarse principalmente: la prueba de embarazo para descartar patologías relacionadas con el padecimiento que aquí tratamos; una citometría hemática, gracias a la cual, por la relación hemoglobina-hematocrito, nos podemos percatar de la pérdida de sangre, así como de infección aguda; pruebas de coagulación como causa de hemoperitoneo; examen general de orina para descartar infecciones de vías urinarias; grupo y RH por si es necesaria la transfusión.

Junto con el laboratorio, el apoyo imagenológico es importante, ya que una ecografía transabdominal o transvaginal nos orienta a un diagnóstico certero (junto con la telerradiografía de tórax, de abdomen en decúbito y supino) para determinar, entre otras cosas, niveles hidroaéreos en cuadros de oclusión a nivel gastrointestinal.

En nuestros días, la laparoscopia diagnóstica es una opción válida en los hospitales donde podemos disponer de ella, y se considera como el último escalón diagnóstico en casos donde no esté completamente definida la etiología, ya que no siempre establece un diagnóstico certero de abdomen agudo. La amilasa y la lipasa nos pueden orientar a un

problema pancreático que, sin embargo, puede no ser quirúrgico en la mayoría de casos.

### **Diagnóstico diferencial**

Enfermedad inflamatoria pélvica (EIP). Se caracteriza por una infección en el tracto genital superior (útero, y/o trompas y ovarios) producida por ascenso de gérmenes desde el cuello uterino.

Los antecedentes personales para la EIP son muy importantes, ya que así podemos tener una impresión diagnóstica de la enfermedad. La edad es muy importante, pues generalmente se presenta en la mujer sexualmente activa y que tiene como factores de riesgo infección por clamidia o gonococo, múltiples parejas sexuales o promiscuidad sexual, uso de dispositivo intrauterino (DIU), antecedentes de una EIP, haberse efectuado un legrado uterino reciente, una biopsia endometrial, legrado uterino por abortos incompletos o provocados y el uso de la histeroscopia.

La presentación clínica del padecimiento actual va desde cuadros asintomáticos hasta cuadros de abdomen agudo, por lo que no hay un cuadro clínico patognomónico de EIP. Hay signos y síntomas que nos orientan al diagnóstico como: dolor constante en hemiabdomen inferior, dispareunia profunda, secreción genital anormal a través del cuello uterino (material purulento) y, en casos avanzados, fiebre. Las alteraciones menstruales, los cuadros urinarios infecciosos y gastrointestinales acompañan con frecuencia a la EPI.

La cuidadosa exploración física detecta a la palpación dolor en hemiabdomen inferior (la paciente lo refiere como sensación de pesantes o inflamación) que, en casos más avanzados, lleva a la defensa muscular abdominal y a la reacción peritoneal, con dolor a la descompresión abdominal brusca (signo de von Blumberg), patognomónico de abdomen agudo. En la exploración ginecológica, hay dolor ante la movilización del cuello uterino (signo de Frenkel positivo), fondos de sacos vaginales y anexos también dolorosos. Si se palpa aumento en los anexos y dolor, es muy seguro que tenga un absceso tubo-ovárico.

El signo de Fitz-Hugh-Curtis es una perihepatitis producida por una peritonitis secundaria al ascenso de bacterias, como resultado de una enfermedad inflamatoria pélvica. En la etapa crónica se pueden observar adherencias entre la pared abdominal y la superficie hepática, caracterizadas por la semejanza a “cuerdas de violín”. Esta imagen es considerada como criterio diagnóstico. Frecuentemente se diagnostica como un problema de vías biliares.

Los estudios de laboratorio que nos proporcionan más información son el recuento de glóbulos blancos con leucocitosis y neutrofilia, lo que es un signo claro de infección aguda, pero sólo se observa en la mitad de las enfermas con EIP. También: velocidad de eritrosedimentación elevada, al igual que la proteína c reactiva. Ninguno de los anteriores estudios es específico.

La ecografía transvaginal no tiene una imagen característica de esta enfermedad, pero en estados avanzados se pueden detectar abscesos tubo-ováricos y/o líquido libre en el fondo del saco de Douglas. La TAC puede ser útil pero no es un estudio de rutina. La laparoscopia es el método diagnóstico de certeza invasivo. También puede ser terapéutico. El tratamiento depende de la falla de antibióticos y del grado de severidad de la enfermedad, que puede convertirla en quirúrgica (véase el capítulo de EIP).

Embarazo ectópico (EE). Es aquel que se implanta fuera de la cavidad uterina, en donde la ruptura tubaria es la complicación más frecuente de abdomen agudo hemorrágico, con una alta tasa de mortalidad materna. No es la principal causa de presentación, pero es indispensable tener presente esta patología en mujeres en edad fértil con factores de riesgo.

Los antecedentes, en la mujer en edad fértil, se dan necesariamente, con alteración del ciclo menstrual como el sangrado no esperado, generalmente escaso, el uso y tipo de anticoncepción, donde el DIU es un factor de alto riesgo y nos obliga a descartar el EE. El embarazo previo de un EE y el antecedente de una EIP aumentan el riesgo de presentar EE.

En el padecimiento actual, el dolor abdominal no es específico para el EE; puede iniciarse en el hipogastrio o puede ser generalizado a todo

el abdomen. Si el hemoperitoneo es importante, se instala el cuadro de abdomen agudo, acompañándose de náuseas y de vómito.

Como lo comentamos anteriormente, el sangrado vaginal es escaso, de color café oscuro generalmente, sin relación con la menstruación, y se inicia después de las seis semanas de opsomenorrea. Debemos tener en cuenta los sangrados de la primera mitad del embarazo como: enfermedad trofoblástica, amenaza de aborto y EE, ya que los hallazgos antes mencionados no son específicos del EE, y pueden confundirse con otra enfermedad gestacional de las primeras 20 semanas de embarazo.

En el examen físico, los signos y síntomas tempranos del EE son asintomáticos, pero el clínico experimentado puede percatarse de un útero ligeramente aumentado de tamaño, reblandecido, con retraso menstrual y sangrado vaginal acíclico. Ante la palpación bimanual hay dolor pelviano y también ante la movilización del cuello uterino; se puede palpar aumento de cualquier anexo, lo cual despierta un dolor exquisito. El examen debe efectuarse de una manera cuidadosa, por si no está roto todavía el EE, para no provocar una hemorragia en una maniobra brusca y romperlo.

La evolución del EE nos puede dar el signo de Cullen periumbilical, pero no es la norma, ya que puede presentarse en hemorragia intraperitoneal importante o cuando ya esté instalado el cuadro de abdomen agudo con rebote positivo (signo de Blumberg). La hipotensión ortostática, taquicardia, hipotensión arterial acompañan frecuentemente al abdomen agudo hemorrágico.

Los estudios complementarios son la cuantificación de la hormona gonadotrofina coriónica fracción Beta, la cual se duplica cada 48 horas, y con el EE se hace más lenta en 70% de casos. La ecografía transvaginal nos da la clásica triada de aumento importante del volumen anexial, cavidad uterina vacía y líquido libre en la cavidad pélvica. La laparoscopia es el método de elección para el diagnóstico del EE, la cual en manos expertas es una terapéutica con excelentes resultados. El tratamiento, cuando tenemos la sospecha de un EE, debe ser la laparoscopia. De no contar con este recurso, la laparotomía es lo indicado. En caso de no estar roto el EE, se debe contemplar el tratamiento médico a base de metotrexate (véase el capítulo correspondiente).

Torsión anexial (TA). En algunos casos, la trompa de Falopio y el ovario pueden rotar sobre su propio eje (torsión) y causar compromiso vascular, ya que se estrangula la circulación de estos órganos y se retiene la circulación venosa y arterial, lo que da por resultado, con frecuencia, la necrosis de los tejidos, causando un daño irreversible (abdomen agudo isquémico).

En la mayoría de los casos es unilateral y el órgano involucrado generalmente ya presentaba alguna alteración anatómica. En las niñas, la torsión del ovario de tamaño normal es rara, pero se observa con mayor frecuencia a esta edad. La torsión anexial es más frecuente en la edad reproductiva y representa 75% en mujeres menores de 30 años de edad, aunque puede producirse en la premenarca y en la posmenopausia en 20% de ellas.

La causa a veces es desconocida, pero generalmente el anexo torcido tiene alguna alteración anatómica o enfermedad que aumenta el tamaño anexial. Así, podemos decir que las masas de más de cinco centímetros en los anexos tienen más de 50% de posibilidades de sufrir torsión de su pedículo. Los factores predisponentes son: hidrosalpinx, piosalpinx, aumento del ovario, quiste paraovárico, hiper movilidad anexial por elongación de ligamento infundíbulo-pélvico, ligamento uterosacro o mesosalpinx. También: quiste del cuerpo lúteo asociado al embarazo en el primer trimestre, hiperestimulación ovárica por inductores de la ovulación, etcétera. Se presenta con un intenso dolor tipo cólico, de aparición brusca, en abdomen inferior y con irradiación a la zona lumbar. Puede acompañarse de peritonitis, náuseas y vómito. Contrario a la apendicitis, el dolor y el vómito se dan casi al mismo tiempo en la TA, no así en la apendicitis aguda, en la cual primero se presenta el dolor y posteriormente el vómito. La fiebre inicialmente debe estar ausente y debe presentarse tardíamente.

En el examen físico no hay signos patognomónicos. Puede palparse una masa anexial dolorosa, pero su ausencia no excluye el diagnóstico de TA. El abdomen es doloroso a la palpación superficial y profunda, con signos francos de irritación peritoneal con descompresión dolorosa (abdomen agudo). Al transcurrir el tiempo, los síntomas se atenúan, pero esto no quiere decir que hay mejoría; lo que se ha visto es

que hemos llegado tarde al abordaje quirúrgico por un diagnóstico no oportuno, ya que con frecuencia encontramos necrosados los tejidos involucrados.

No hay estudios específicos para esta enfermedad, pero forzosamente tenemos que solicitar una prueba de embarazo para excluir otras causas de abdomen agudo. En la ecografía y Doppler nos podemos percatar de la ausencia de flujo ovárico interno, en especial en la ausencia del flujo arterial en el pedículo ovárico, que es altamente sugestiva de torsión; sin embargo, un flujo vascular normal no excluye la torsión del pedículo.

El tratamiento actual está basado en una rápida intervención quirúrgica para evitar el daño irreversible de los anexos; ante el solo hecho de sospechar la TA se debe indicar la cirugía, de preferencia por laparoscopia.

Anteriormente se pensaba que, ante la TA, era indispensable la extirpación quirúrgica y no la destorsión, ya que ésta aumentaba la probabilidad de producir émbolos del pedículo isquémico y trombosado. Estudios recientes sugieren que el tratamiento primario es la destorsión del anexo con quistectomía, si es que hay un quiste de ovario, paraovario o paratubario, pues la función ovárica podría recuperarse, incluso en ovarios que no parecían viables. Este tratamiento es importante en mujeres prepúberes y jóvenes con paridad no satisfecha. En el caso del daño irreversible a tejidos, lo adecuado es su extirpación. En pacientes posmenopáusicas la anexectomía bilateral es una opción razonable, ya que reduce el riesgo oncológico de cáncer de ovario en 95 por ciento.

Folículo roto y cuerpo lúteo hemorrágico. En el ciclo menstrual normal, muchos folículos maduran, pero regularmente uno solo llega a la maduración completa, lleva a cabo la ovulación y se convierte en cuerpo lúteo. Con frecuencia pueden complicarse con ruptura y hemorragia, produciendo cuadros pelvianos dolorosos que, generalmente, se autolimitan sin requerir tratamiento o bien pueden generar cuadros abdominales agudos que producen anemia y requieren tratamiento quirúrgico.

Regularmente se presenta en pacientes jóvenes, que presentan dolor agudo abdominal de 24 horas de evolución en el abdomen inferior. El

dolor es de tipo cólico, intermitente y de intensidad variable, que puede haberse desencadenado después de un ejercicio intenso, de una maniobra de Valsalva intempestiva o durante el coito. Como en la mayoría de los cuadros dolorosos abdominales agudos, se acompaña de náuseas y de vómito. Se presenta por lo regular a la mitad del ciclo menstrual para los quistes foliculares, y dos o tres días antes de finalizar el ciclo para el cuerpo lúteo. La hipotensión, taquicardia e hipotensión ortostática acompañan a estos cuadros cuando hay hemoperitoneo grave.

En el examen abdominal, el cuadro doloroso y la resistencia muscular se presentan en el abdomen inferior en casos de hemoperitoneo. A la exploración ginecológica bimanual palpamos una masa anexial dolorosa, despertando dolor a la movilización del cuello uterino y abombamiento de los fondos de sacos.

Tenemos que solicitar en el laboratorio una prueba de embarazo cuantitativa, hematocrito, hemoglobina y debe descartarse embarazo ectópico. El hematocrito nos sirve para valorar el estado hemodinámico de la paciente y, si lo efectuamos en forma seriada, nos permite autolimitar el cuadro o su empeoramiento. Es recomendable practicar pruebas de coagulación, ya que la mayoría de enfermas que presentan estas patologías son adolescentes.

La ecografía transvaginal nos permite detectar alguna masa anexial con líquido libre en cavidad. La culdocentesis es un procedimiento válido, pero invasivo, que nos permite obtener del fondo de saco de Douglas líquido peritoneal (pensando en líquido folicular por ruptura) y sangre en la ruptura y hemorragia del cuerpo lúteo. El tratamiento es expectante, ya que regularmente estos cuadros son autolimitados y no requieren cirugía, siempre y cuando el estado hemodinámico de la enferma lo permita. En caso de cirugía se recomienda la vía laparoscópica; en el proceso de sangrado, la cauterización es la indicada para conservar la función ovárica; la quistectomía, en la patología folicular y ooforectomía en casos extremos.

Ruptura de quiste endometriósico. La ruptura de un endometrioma ovárico puede producir vómitos y fiebre. La palpación bimanual puede poner en evidencia una neoplasia en uno de los lados de las fosas iliacas y dolor a la palpación del fondo de saco de Douglas, donde

también se pueden palpar los ligamentos uterosacos con numerosos nódulos dolorosos (según en qué punto del ciclo menstrual se encuentre la mujer).

En el cuadro 1, se presenta un cuadro de diagnósticos diferenciales:

**Cuadro 1.** (Testa R.) Diagnósticos diferenciales

	EPI	<i>Ectópico</i>	<i>Torción</i>	<i>Quiste hemorrágico</i>	<i>Ruptura de endometrioma</i>	<i>Apendicitis</i>
Amenorrea	-	+	-	-	-	-
Metrorragia	+	++	-	-	-	-
Dolor inicial	Progresivo	Progresivo	Brusco hipogástrico	Brusco hipogástrico	Brusco hipogástrico	Epigástrico
Fiebre	++	-+	-/+	-/+	-/+	++
Vómitos	-+	-+	-/+	-/+	-/+	+
Masa anexial	-+	-/+	+	-/+	-/+	-
Leucocitosis	++	+/-	+/-	-	-	++
Hemato-crito	Normal	Disminuido	Normal	Disminuido	Normal/ disminuido	Normal
Prueba de embarazo	-	+	-	-	-	-
Eco TV masa anexial	+/-	+/-	+	+/-	+/-	-
Eco TV hemo-peritoneo	-	+/-	-	+	+/-	-

En conclusión, el abdomen agudo en la mujer menstruante representa un desafío diagnóstico, donde deberemos descartar numerosas patologías, teniendo en cuenta que primero debemos descartar o constatar un embarazo para los diagnósticos diferenciales, aunque el abdomen agudo de causa no médica casi siempre es quirúrgico, sin importar la etiología.

## Bibliografía

- HOFFMAN, L. B. *et al.* Williams. *Ginecología*. 2a ed., McGraw-Hill, México, 2014.
- PARDO PUMAR, María Isabel, Silvia Campos Arca, María Rut Aguiar Couto, María Eugenia García Giménez y José Eloy Moral Santamarina. "Torsión anexial como causa de abdomen agudo en una paciente adolescente", *Progresos de Ginecología y Obstetricia*. 54 (9), 2011, pp. 4-15.
- ROCK, A. J. y H. W. Jones. *Tè Linde. Ginecología quirúrgica*. 9a ed., Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 2006.
- ROSAI J. y L. V. Ackerman. *Patología quirúrgica*. 10a ed., AMOLCA, Caracas, 2013.
- SCHWARTZ, S. I., G. T. Shires, C. F. Spencer y H. W. Cowles. *Principios de cirugía*. 6a ed., Interamericana McGraw-Hill, México, 1998.
- SOPER, D. E. "Pelvic Inflammatory Disease", *Obstet Gynecol*. 116, 2010, p. 419.
- TESTA, R. *Ginecología. Fundamentos para la práctica clínica*. 1a ed., Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 2011.
- TOWNSEND, M. C., D. Beauchamp, M. B. Evers y K. Mattox K. *Sabinston. Tratado de cirugía*. 19a ed., Elsevier Saunders, España, 2015.

## 30. EMBARAZO ECTÓPICO

El embarazo ectópico (EE) se define como la implantación del blastocisto fuera de la cavidad: el cuello uterino, la trompa de Falopio (que es la más afectada en 98.3%: ampular 78%, ístmico 12.3%, en la fimbria 6.2% e intersticial 1.9%), el ovario o la cavidad abdomino-pélvica. La incidencia de embarazo ectópico, que aproximadamente es de uno de cada 100 a 200 nacidos vivos hasta en una de cada 43, está aumentando y es la principal causa de muerte materna en el primer trimestre.

### **Etiología**

El EE está determinado por todo aquello que impide o dificulta la migración normal del huevo hacia la cavidad uterina. Entre estos factores se puede distinguir:

- a) Factores en la trompa de Falopio. Pueden ser debidos a:
  - Enfermedad inflamatoria pélvica (EIP), y dentro de ella la causada por la salpingitis gonocócica y la TBC genital (asintomáticas en 80% a 90% de casos), y las salpingitis posabortivas. Deterioran la actividad ciliar y la motilidad tubárica, y generan adherencias en la mucosa tubárica que conducen a la estenosis.
  - Cirugía tubárica contra la infertilidad y cirugía conservadora de ectópico previo.

- Cirugía tubárica para la esterilidad permanente, sobre todo si es por electrocoagulación.
  - Endometriosis tubárica: favorece la nidación precoz.
  - Anomalías congénitas: hipoplasias (observadas en la exposición intraútero al dietilestilbestrol) o trompas excesivamente largas y tortuosas.
  - Alteraciones funcionales del peristaltismo tubárico o de la actividad ciliar, debidas tanto a la hipocontractibilidad como al espasmo tubárico.
- b) Factores ovulares. Aquellos que conducen a la:
- Nidación precoz del huevo, bien sea debido a huevos excesivamente pesados que maduran con rapidez y no pueden progresar, o al desprendimiento precoz de la capa pelúcida del huevo, capacitando la implantación.
  - Transmigración: se ha sugerido la posibilidad de la hiper migración del huevo y su implantación en la trompa contralateral. En 20% de los casos el cuerpo lúteo se encuentra en el ovario contralateral al de la implantación. Dicha hiper migración puede ser:
    1. Hiper migración externa: cuando la trompa homolateral está ocluida.
    2. Hiper migración interna: cuando el óvulo captado es fecundado, alcanza la cavidad uterina y progresa hacia la trompa contralateral donde se implanta.
  - Técnicas de Reproducción Asistida (TRA): de todos los embarazos clínicos resultantes de las TRA, 5% a 5.7% fueron ectópicos y 1% fueron embarazos heterotópicos (coexistencia simultánea de un embarazo ectópico y otro eutópico), debido a la hiperestimulación ovárica y a las implantaciones múltiples resultantes de la transferencia de varios embriones. Estas tasas incluyen todas las formas de TRA: fecundación *in vitro* (FIV), transferencia intrafalopiana de gametos (GIFT) y transferencia intrafalopiana de cigotos (ZIFT).

Algunos autores afirman que la implantación ectópica está estrechamente ligada a la insuficiencia del cuerpo lúteo, y que esta insuficiencia

es un factor patogénico común a muchas anomalías de la reproducción, entre ellas algunas cromosomopatías y abortos. La ovulación retrasada como causa de una hipermadurez preovulatoria se considera común denominador en la etiología de estas entidades. Según estas observaciones, se establecen dos modalidades etiopatológicas del embarazo ectópico: ectópico enfermedad y ectópico accidente.

### **Factores de riesgo**

Las alteraciones patológicas tubáricas demostradas, como el antecedente de cirugía, la infección pelviana o la endometriosis constituyen los factores de riesgo más sólidos del embarazo. La incidencia de embarazos heterotópicos (combinación de una gestación intrauterina con una extrauterina) es un suceso raro, ya que va de uno de cada 4000 a uno de cada 40000 embarazos.

Aunque la tasa de mortalidad por EE sigue disminuyendo debido a los diagnósticos oportunos, hay impacto en la mortalidad materna global. En Estados Unidos se ha estimado en 1 de cada 826 embarazos. El embarazo ectópico roto no tratado generalmente es mortal. En el embarazo tubárico, generalmente aparecen pérdidas sanguíneas y dolor cólico poco tiempo después de la primera falta menstrual. Los síntomas son similares a los de la amenaza de aborto. La hemorragia tubárica gradual produce dolor y sensación de opresión pélvica; la hemorragia súbita debida a perforación de la trompa conduce a hipotensión o *shock*. A menudo existe una hemorragia uterina que precede al dolor y a la hemorragia tubárica.

### **Exploración física**

Podemos encontrar datos de hemorragia, *shock* e irritación peritoneal en la parte inferior del abdomen, que puede estar lateralizada o generalizada a todo el abdomen. Aunque es difícil, podemos encontrar en la exploración pélvica bimanual un aumento de tamaño del útero (pero menor del esperado para la edad gestacional), sensibilidad a la

movilización del cuello uterino y, a veces, una masa dolorosa a la palpación en un anexo. El fondo de saco vaginal puede estar distendido y susceptible al dolor. Si el embarazo ectópico no se diagnostica en 6 a 8 semanas se rompe y puede aparecer un dolor abdominal bajo intenso, de comienzo súbito seguido de *shock*.

El embarazo intersticial (cornual) puede permanecer viable durante más tiempo porque la pared uterina proporciona mayor soporte y retrasa la rotura tubárica. El útero suele ser asimétrico y sensible a la palpación. Los signos habituales consisten en sangrado y dolor. El embarazo intersticial tarda más en perforarse entre las 12 y 16 semanas y suele constituir una complicación catastrófica con *shock* mortal si no se trata; puede ser necesaria una histerectomía, ya que existe una ruptura uterina.

## Diagnóstico

Si la prueba de detección de la hormona gonadotropina coriónica fracción beta (HCG-B) es positiva y se sospecha un embarazo ectópico debe realizarse una ultrasonografía. Los títulos seriados de HCG-B son útiles en los casos dudosos. En el embarazo normal los títulos se duplican en 48 a 72 h, mientras que en el ectópico pueden ser inferiores a lo esperado para la edad gestacional y no suelen duplicarse en este tiempo. Cuando el título de HCG-B es de 6.500 mui/ml en una gestación normal, la ultrasonografía transvaginal o abdominal detecta el saco gestacional en el útero; un útero vacío con tumor en la trompa de Falopio y líquido libre en cavidad sugiere firmemente un embarazo ectópico. Si además se palpa una masa anexial, el diagnóstico es muy probable. La culdocentesis (punción del fondo de saco de Douglas y aspiración de líquido libre) es un método invasivo que debe ser realizado por personal médico entrenado, ya que no está exenta de riesgos. Si en el aspirado se obtiene sangre que no coagula, se indica la existencia de una hemorragia intraperitoneal, con un valor predictivo positivo de 80% a 95%. Una laparoscopia confirma el diagnóstico.

El legrado uterino se recomienda cuando las anteriores exploraciones no son concluyentes y el nivel de progesterona sea menor de 5 ng/

ml, con aumento de la HCG-B anormal y niveles menores de 2000 mui/ml. El legrado también permite el estudio histológico intraoperatorio del material extraído y la diferenciación entre restos abortivos y endometrio atípico con signos de Arias-Stella (esta técnica poco se realiza debido a que no es específica). Si se confirma la atipia, se puede proceder a realizar la laparoscopia o laparotomía.

### **Diagnóstico diferencial**

La secuencia diagnóstica descrita del embarazo ectópico permite establecer el diagnóstico diferencial respecto a otros procesos ginecológicos como el aborto, la enfermedad inflamatoria pélvica, el cuerpo lúteo hemorrágico o el quiste de ovario accidentado (por torsión o rotura), además de otros procesos pélvicos como la apendicitis.

### **Tratamiento**

Incluso aunque se diagnostique antes de la perforación, el embarazo tubárico tiene que tratarse quirúrgicamente. Las indicaciones para el tratamiento médico, si no existe rotura tubárica, el diámetro es menor que 3.5 cm y no existe actividad cardíaca fetal, pueden ser como sigue: una única dosis de metotrexato, 50 mg/m<sup>2</sup> por vía intramuscular. Esta modalidad terapéutica debe efectuarse con la enferma hospitalizada ya que debe vigilarse estrechamente su evolución y los efectos secundarios del medicamento. Posteriormente se monitorizan los niveles de HCG-B y se realizan ecografías de control. Hay algunas pacientes que requieren una cirugía posterior a esta terapia en 30% de casos.

Cuando se realiza cirugía debe intentarse un tratamiento conservador mediante salpingotomía y evacuación de los productos de la concepción, con o sin reanastomosis tubárica. La laparoscopia suele permitir la salpingotomía mediante láser o cauterización sin necesidad de laparotomía en la mayoría de los casos. Si es necesaria la resección de una porción dañada de la trompa, debe conservarse la mayor parte

posible de la misma. La reconstrucción tubárica diferida puede permitir una gestación posterior. Tras un embarazo ectópico intersticial, generalmente es posible conservar la trompa y el ovario afectados; puede repararse el útero y reinsertarse la trompa. En raras ocasiones es imposible la cirugía reconstructiva, en cuyo caso debe realizarse una histerectomía.

Estas son algunas recomendaciones que debe seguir el médico de urgencias ante la sospecha de un EE:

1. Establecer el diagnóstico de sospecha como se ha descrito
2. Avisar al médico especialista
3. Restaurar la volemia y las constantes vitales de la paciente si está en estado de *shock*.
4. Cruzar sangre, mientras se prepara la paciente para el quirófano
5. Consentimiento informado por la paciente o familiar responsable
6. Mantener informados a los familiares y explicarles claramente la gravedad del problema para evitar en lo posible demandas médicas.

## Bibliografía

- BEREK, S. J. *Ginecología de Novak*. 14a ed., Lippincott Williams and Wilkins, Washington, 2008.
- COPELAND, J. L. y F. J. Jarrell. *Ginecología*. 2a ed., Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 2000.
- MOHAMED, A., J. S. Cuadri Artacho y A. Navarro. *Embarazo ectópico*. Disponible en: <http://www.medynet.com/usuarios/jraguilar/Manual%20de%20urgencias%20y%20>
- ROCK, A. J. y H. W. Jones. *Te Linde. Ginecología quirúrgica*. 9a ed., Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 2006.
- SCHWARTZ, S. I., G. T. Shires, C. F. Spencer y H. W. Cowles. *Principios de cirugía*. 6a ed., Interamericana McGraw-Hill, México, 2008.
- THE AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. *Guidelines for Women'S Health Care*. 3a ed., The American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington, 2008.

## 31. ALTERACIONES DE LA ESTÁTICA PÉLVICA, INCONTINENCIA URINARIA E INFECCIONES URINARIAS

### **Alteraciones de la estática pélvica**

Las estructuras musculares y ligamentos del piso pélvico tienen como función el cierre de la región perineal de la mujer, que es la que sostiene el contenido de la cavidad abdomino-pélvica. Tiene 3 orificios que dan cabida al orificio de la micción a través de la uretra, el de la vagina para la relación sexual y el del recto para la defecación. Cualquier alteración de estas estructuras da como resultado patología vulvar y nerviosa, y causa un fracaso en las funciones musculares. Los problemas más comunes que se presentan son:

- Alteraciones de la estática pélvica
- Incontinencia urinaria

Estas patologías dan como resultado alteraciones en la calidad de vida, problemas psíquicos, sociales y laborales, ya que se asocian a defectos en la defecación, micción y satisfacción sexual que requieren de una solución multidisciplinaria.

Es difícil estimar la prevalencia del prolapso genital, pero debe ser elevada en México debido a la alta paridad de las mujeres todavía en pleno siglo XXI. En varias ocasiones en que la mujer acude a consulta por otra patología y es sometida a exploración ginecológica, se observa descenso de la pared vaginal anterior, posterior o ambas, insuficien-

cia perineal, descenso uterino o incontinencia urinaria, comúnmente acompañada de uretrocele.

Se sabe que en las mujeres de la tercera edad es común el descenso uterino, por lo que la cirugía más común es la de la esfera ginecológica. En algunos estudios en Estados Unidos hay una prevalencia de 14% de prolapso uterino, 34% de cistocelos y 18% de recto-enteroceles. Los factores de riesgo más frecuentes son la multiparidad, la edad de la paciente y las cirugías pélvicas previas. El prolapso genital es una alteración de las estructuras musculares y ligamentos que dan contención, fijación y orientación al útero, debido a la relajación de los mismos. Su etiología más común es la multiparidad, que contribuye al prolapso, la incontinencia urinaria o ambos.

Existen factores congénitos que inducen el prolapso uterino principalmente en multíparas y, en menor cantidad, en nulíparas. Son anomalías del tejido conjuntivo, como la enfermedad de Marfan, el síndrome de Ehler-Danlos, etc. La verticalización de la columna lumbar o un aumento de la presión intra-abdominal pueden asociarse a la relajación de las estructuras pélvicas y, consecuentemente, al prolapso de los genitales. Se mencionan como factores generales la edad entre 50 a 60 años para la incontinencia urinaria, tiempo en que se presenta la menopausia, con un marcado hipoestrogenismo que reduce el colágeno, produciendo atrofia de la mucosa vaginal, vesical y uretral, que favorecen el prolapso y la incontinencia urinaria. Otros factores son la disminución de la actividad física que se traduce en atrofia muscular, el aumento de peso que puede llegar a la obesidad y patologías que aumenten la presión intrabdominal, como las neumopatías y el estreñimiento.

Las iatrogenias no están exentas de producir esta alteración, como es el caso de la cirugía abdominal y pélvica en donde se alteran estructuras que dan sostén al útero, vejiga y recto.

Los factores traumáticos son los de mayor importancia; los principales son el parto vaginal y los embarazos numerosos, ya que el aumento de la relaxina que activa el sistema colagenolítico, el incremento del peso visceral y las modificaciones en la fuerza sobre el diafragma urogenital son los responsables de esta influencia negativa. Por tal motivo la cesárea electiva no evita la incontinencia urinaria, pero sí el

prolapso. Como ya dijimos, el parto es uno de los factores más importantes para producir prolapso y es debido a los múltiples desgarros de la fascia pélvica, del músculo elevador del ano, la distensión de los ligamentos que dan fijación al útero y la elongación de los tejidos de la vagina. Se toma en cuenta aún más en el parto prolongado, y en diversos estudios no se ha comprobado que la episiotomía sea fundamental para evitar prolapsos futuros.

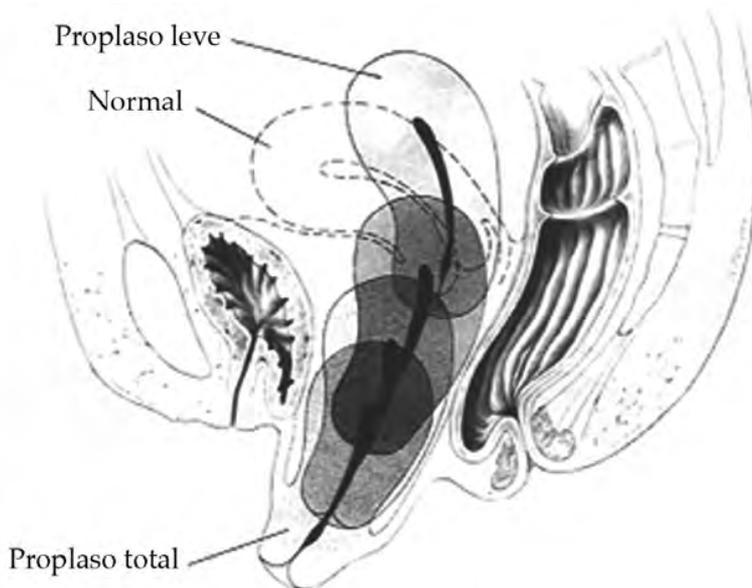
Es relativamente fácil hacer el diagnóstico en el prolapso genital total; los prolapsos leves y moderados por lo regular son asintomáticos y llegan a ser detectados en la revisión de rutina o cuando la paciente refiere sentir un “bulto o tumor” en la vagina. Cuando el prolapso es grave puede haber molestias como ardor, ulceración y sangrado de los tejidos al roce con la ropa, y síntomas urinarios como la polaquiuria, incontinencia en cistocelos graves e infecciones urinarias por la imposibilidad de poder vaciar completamente la vejiga de orina, por lo que queda siempre un remanente que se infecta. Los rectocelos pueden dificultar la evacuación, por lo que en ocasiones se tiene que ayudar digitalmente para vaciarlo o puede haber incontinencia fecal y escape involuntario de gases provenientes del intestino.

La exploración con espéculo es necesaria para valorar el estado del cuello uterino y paredes vaginales y así descartar una neoplasia y/o tomar una citología cervical. La paciente debe siempre miccionar antes de darse inicio a la exploración ginecológica. Se debe colocar a la paciente en posición ginecológica con el periné al nivel del borde de la mesa de exploración para exponerlo en su totalidad. Posteriormente solicitamos a la paciente realice la maniobra de Valsalva, que consiste en respirar hondo, mantener el aire y hacer esfuerzo, con lo cual nos percataremos del descenso de los órganos por vagina. El descenso uterino se clasifica en 4 grados (véase la figura 1):

- Grado 1.* Cuando al pujo (maniobra de Valsalva) hay descenso del orificio cervical interno por arriba de las espinas ciáticas.
- Grado 2.* Al pujo hay descenso del orificio cervical interno a nivel de las espinas ciáticas.

*Grado 3.* Cuando hay descenso del orificio cervical interno por debajo de las espinas ciáticas.

*Grado 4.* Es el prolapso del útero total. Sobresale totalmente de la vagina.



**Figura 1.** Diferentes grados de descenso uterino

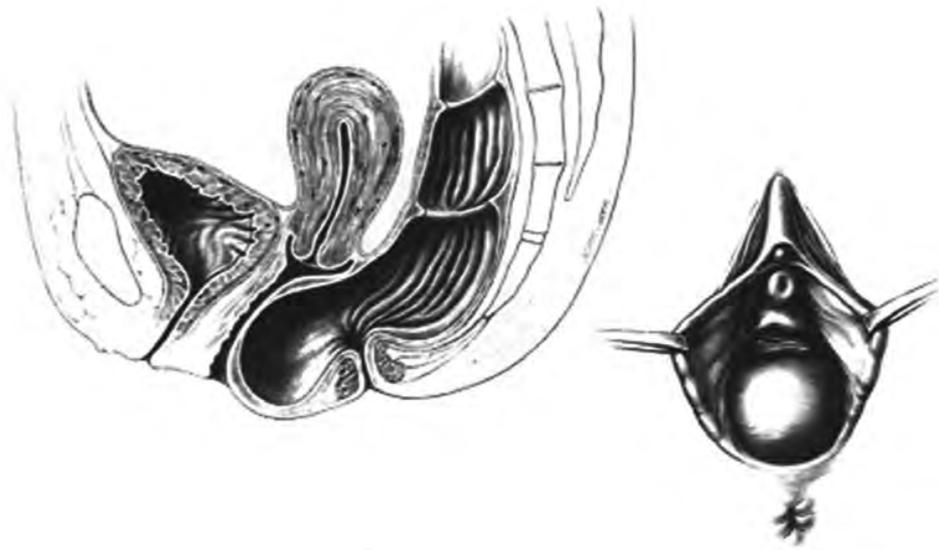
El cistocele o descenso de la pared anterior de la vagina y que corresponde a la vejiga se divide en 3 grados.

*Grado 1.* Al pujo hay descenso de la pared vaginal anterior por arriba del introito vaginal.

*Grado 2.* Al pujo hay descenso de la pared vaginal anterior a nivel del introito vaginal.

*Grado 3.* Al pujo hay descenso de la pared vaginal anterior, rebasando el introito vaginal.

El rectocele o descenso de la pared vaginal posterior, y que corresponde al recto, se divide en 3 grados al igual que el cistocele (véase la figura 2).



**Figura 2.** Rectocele

El enterocele es la herniación intestinal del fondo de saco de Douglas. Es muy importante hacer la diferenciación con el rectocele para evitar complicaciones quirúrgicas graves (véase la figura 3).

La insuficiencia perineal se diagnostica con la paciente relajada e introduciendo y apoyando en la pared vaginal posterior 1, 2 o 3 dedos para darnos cuenta de la insuficiencia muscular. La extracción del útero por vía vaginal se denomina histerectomía vaginal.

La reparación del cistocele se llama colpoplastia anterior o colporrafia anterior. La reparación del rectocele se llama colpoplastia posterior o colporrafia posterior. La reparación del cistocele, rectocele y la insuficiencia perineal se denomina colpoperineoplastia con miorrafia de los músculos elevadores del ano.



**Figura 3.** Enterocele

La histerectomía vaginal reconstructiva consiste en realizar la histerectomía por vía vaginal, reparar el cistocele, rectocele y la insuficiencia perineal mediante la colpoperineoplastia con miorrafia de los elevadores del ano. Todo en un solo tiempo. Antes de la histerectomía vaginal, debe solicitarse:

- Pacientes mayores de 40 años: valoración cardiovascular
- Biometría hemática completa
- Química sanguínea
- Examen general de orina con antibiograma
- Pruebas urodinámicas si se sospecha una incontinencia urinaria de esfuerzo
- Ecosonografía para valorar tamaño uterino, ovarios o alguna patología pelvi-abdominal
- Se debe valorar la pertinencia de efectuar la cirugía vaginal en pacientes con cirugías previas uterinas, tumores de ovario y útero igual o mayor de 12 centímetros.

## Incontinencia urinaria

La incontinencia urinaria afecta de 10% a 70% de las mujeres. Esto se observó en una comunidad de enfermeras que fueron observadas para este fin. La prevalencia de incontinencia se incrementa gradualmente durante la adolescencia, tiene un mínimo crecimiento en la edad media de la mujer y, posteriormente, un ligero incremento durante la tercera edad. Esta patología afecta a las mujeres de una manera social, clínica y psicológica.

Los 2 grandes grupos de incontinencia urinaria (IU) son: IU de estrés o genuina de esfuerzo y síndrome de vejiga hiperactiva y nicturia. Sólo mencionamos en este capítulo las fístulas.

La incontinencia urinaria se define como cualquier pérdida involuntaria de orina, pudiendo ser esto un síntoma o un signo reportado por las pacientes, un hallazgo durante un examen de rutina o bien una observación durante un estudio urodinámico. En el climaterio puede haber aparición de síntomas urinarios y constituye una circunstancia habitual de esa etapa de la vida, pero jamás se debe subestimar bajo ningún concepto, ya que frecuentemente representa una alteración importante en la calidad de vida de la mujer.

Según cada caso, en la incontinencia urinaria pueden encontrarse diferentes diagnósticos genitourinarios y no del árbol urinario. Algunas de las causas que contribuyen a la incontinencia urinaria pueden ser reversibles. A continuación se dará algunos diagnósticos diferenciales.

De etiología genitourinaria:

- Retención urinaria
- Incontinencia urinaria de estrés
- Desórdenes del músculo detrusor de causa idiopática
- Desórdenes del músculo detrusor de causa neurogénica
- Tipos combinados de alteraciones del músculo detrusor

Fístula:

- Vesical

- Ureteral
- Uretral

Congénita:

- Uréter ectópico

Otras:

- Cistitis intersticial. Infecciones
- Cistitis postradiación
- De etiología no genitourinaria:
  - \* Funcional
  - \* Neurológica
  - \* Psicológica
  - \* Discapacidad física
  - \* Medio ambiente
  - \* Farmacológico
  - \* Metabólico

Causas transitorias comunes de incontinencia urinaria:

- Infección del tracto urinario o uretritis
- Uretritis atrófica
- Efectos de drogas
- Embarazo
- Incremento de la producción de orina, como en la diabetes, hipercalcemia, ingesta excesiva de líquidos, etcétera.
- Delirio
- Inmovilidad
- Impacto directo a vejiga
- Psicológica

La probabilidad relativa de que las condiciones anteriormente descritas causen incontinencia urinaria está relacionada fuertemente con la

edad y la salud de cada una de las pacientes. Es común que la mujer ambulatoria con incontinencia urinaria la presente debido al estrés, ya que se ha calculado 35% de estos casos en mujeres de 65 años o más.

La evaluación de la paciente incontinente tiene que ser adecuada y debe estar determinada por la naturaleza de sus síntomas y la búsqueda de signos físicos. El interrogatorio y el examen físico deben ser siempre, en cualquier padecimiento, los primeros pasos, ya que es posible hacer un diagnóstico preliminar con estos datos y reforzarlo con pruebas analíticas sencillas e iniciar un tratamiento oportuno y adecuado. Cuando los estudios se inclinan por un tratamiento quirúrgico se requiere de estudios más específicos que justifiquen la acción operatoria.

Un interrogatorio minucioso y un examen físico cuidadoso son de gran utilidad para acercarnos más al diagnóstico adecuado. Además de los síntomas urinarios, debe tenerse muy presente los antecedentes médicos, quirúrgicos, farmacológicos y, de gran importancia, los obstétricos. Es más fácil tratar y resolver el problema de esta patología en las mujeres que dan datos precisos en la historia clínica, que en aquellas que proporcionan una pobre o nula información.

El examen físico debe ser general, neurológico-perineal (enfermedades neurológicas como el Parkinson y la Esclerosis Múltiple pueden producir IU) provocando el reflejo bulbocavernoso y el examen ginecológico, buscando alteraciones anatómicas en el piso pélvico (prolapso uterino, cistocele, uretrocele, desgarros vagino-perineales etc.). La exploración bimanual nos ayudará a descartar patología pélvica compresiva como leiomiomas, tumores ováricos, la impactación fecal –que es tan frecuente en la mujer anciana– así como la evaluación de la atrofia genital.

El Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia refiere que un dato confiable de incontinencia urinaria de esfuerzo (IUE), a nivel de consultorio, es la realización de la prueba de la tos, ya que diagnostica adecuadamente a las pacientes con este padecimiento con una alta sensibilidad. Consiste en el llenado artificial de la vejiga con 200 mililitros de solución salina; en posición supina o sentada se le pide a la paciente que tosa; cuando coincide la salida de orina con la tos o alguna maniobra de Valsalva se considera positiva para IUE. Existe la prueba de la toalla, pero no se

recomienda como prueba de rutina para la evaluación de IUE. Si hay prolapso genital, es importante efectuar reducción manual del mismo para detectar IU oculta, pues puede haber acodamiento u obstrucción uretral, producida por el prolapso.

El ultrasonido es el método de imagenología más efectivo para el diagnóstico de IU ya que observa la pérdida de orina y el movimiento del cuello vesical durante el esfuerzo. La cistoscopia está indicada en la evaluación de pacientes con incontinencia, hematuria estéril, piuria, síntomas irritativos de vaciamiento, urgencia con IUE, dolor vesical, cistitis recurrente, neoplasias; sin embargo, no se recomienda de rutina en la IUE.

Hay diferentes pruebas sencillas de consultorio para reforzar nuestro diagnóstico. Una de ellas es la prueba del hisopo (Q-Tip) cuya finalidad es demostrar la hiper movilidad uretral, principal causa de incontinencia urinaria en la mujer. El procedimiento consiste en colocar en el meato uretral un hisopo estéril mojado en una solución de gel de lidocaína e introducirlo hasta la unión uretrovesical en posición supina, realizando después una maniobra de Valsalva; debe notarse el ángulo que se forma entre la posición de reposo y de esfuerzo. Los ángulos superiores a 30° indican hiper movilidad uretral.

El examen general de orina con urocultivo debe ser una evaluación inicial para descartar inflamación vesical e infecciones subclínicas, en vista de la alta prevalencia de bacteriuria asintomática. Una cistitis puede simular hiperactividad del músculo detrusor y puede favorecer o empeorar el escape de orina en las pruebas diagnósticas.

La cartilla miccional es de gran ayuda para percatarnos del perfil urinario, que no sólo es útil en el diagnóstico, también lo es para el seguimiento del tratamiento; consiste en el registro escrito, durante 2 días consecutivos, de la ingesta de líquidos y las micciones cuantificadas mañana, tarde y noche; se debe registrar el volumen de la micción y actividades que le provocaron escapes involuntarios de orina. Volúmenes promedio de 150 cc nos harán sospechar una inestabilidad del músculo detrusor, así como también la presencia de nicturia.

La evaluación urodinámica nos sirve para evaluar la fase de llenado vesical, descartar la presencia de hiperactividad del detrusor y

certificar la incontinencia urinaria, la presión intrauretral y la orina residual posmicción.

Estos estudios no se requieren en aquellas pacientes que tienen síntomas puros de incontinencia urinaria, que no recibieron tratamiento alguno o que recibieron manejo no quirúrgico. En la paciente quirúrgica es de vital importancia valorar el detrusor, descartando su actividad y desempeño en la fase de vaciamiento. Los estudios urodinámicos más complejos están indicados:

1. Previamente a la cirugía en incontinencia mixta
2. Ante incontinencia urinaria con síntomas y signos de trastornos de vaciado
3. Ante dudas respecto a la fisiopatología
4. Ante fallas del tratamiento médico previo
5. Ante recidivas poequirúrgicas
6. Ante cistometría simple patológica
7. Ante incontinencia de orina acompañada de grandes prolapsos

La prueba de azul de metileno intravesical nos ayudará ante la presencia de fístulas vesico-vaginal y uretero-vaginales. Es importante, ante cualquier duda o ante cualquier eventualidad que nos dificulte el diagnóstico, interconsultar con un gineco-urólogo o un especialista en urología. Con esto actuamos éticamente y tenemos mejores resultados con nuestra paciente.

La incontinencia urinaria de esfuerzo (IUE), de estrés o genuina, se define como la pérdida involuntaria de orina frente a una maniobra de Valsalva, por ejemplo con el ejercicio, al toser o al estornudar. El motivo de esto es un defecto de los mecanismos de cierre uretral en ausencia de contracción del músculo detrusor.

La mayoría de autores están de acuerdo en que la IUE está relacionada con la hipermobilidad uretral y con el mecanismo del esfínter intrínseco, lo que se conoce como baja presión de cierre uretral. Debemos estar seguros de la IUE como una indicación de la cirugía, ya constatada clínica y urodinámicamente, y hay que escoger la mejor alternativa de tratamiento quirúrgico al haberse agotado todas las alternativas de tratamiento médico.

Para la elección quirúrgica debemos valorar los diferentes aspectos que nos plantea cada paciente: la edad es crucial para la decisión, ya que no es lo mismo indicar una cirugía a una mujer de 35 años con una expectativa de vida de alrededor de 40 años que a una paciente de 70 años.

La alternativa de tratamiento conservador son los ejercicios del piso pélvico, destinados a fortalecer los músculos del piso pelviano y el esfínter uretral. Su tasa de éxito es mayor a 30%, y puede llegar a 90 por ciento.

## Tratamiento

La primera línea de tratamiento debe ser los ejercicios del piso pélvico, por lo menos durante tres meses, previa evaluación digital de la contracción de los músculos perineales. Estos ejercicios consisten en 8 a 20 contracciones, tres veces al día, de forma lenta y sostenida durante 10 segundos; si funcionan se deberá proseguir con estos ejercicios.

El reentrenamiento vesical consiste en reeducar a la vejiga mediante micciones regladas a horarios, con y sin deseo miccional. Evitar el hábito retencionista y adquirir la capacidad paulatina de posponer la micción a medida que avanzan los logros en sus objetivos.

La estrogenoterapia es benéfica en la salud genitourinaria de manera innegable. Los estrógenos incrementan la concentración de receptores alfa adrenérgicos en la pared uretral, estimulan la proliferación del epitelio de la mucosa uretral, y estimulan y aumentan el espesor de los plexos vasculares submucosos de la pared uretral. Pueden aplicarse en óvulos o crema y así evitar los efectos secundarios a nivel sistémico. La estimulación eléctrica mediante la aplicación de una sonda vaginal estimula el nervio pudendo, provocando contracciones repetidas del tejido periuretral, lo cual lo fortalece. Existen pesarios de antiincontinencia urinaria, con un hombro que se coloca a nivel suburetral. Las mujeres que llevan un tratamiento pueden utilizar toallas sanitarias absorbentes si la terapia no es efectiva; también pueden hacerlo aquellas mujeres que deciden no llevar un tratamiento.

La duloxetine no debe utilizarse como primera línea de tratamiento pero puede ser una alternativa al tratamiento quirúrgico. Sin embargo, debe explicarse a la paciente los efectos secundarios de este medicamento.

El tratamiento quirúrgico se ofrece cuando la primera línea de terapia ha fracasado o ha tenido pobres resultados. Consiste en: operaciones de colposuspensión, la técnica de Burch (que es la que proporciona la mejor garantía de curación, y es considerada el estándar de oro), las cirugías de cabestrillo, que consisten en la colocación de un cabestrillo autólogo o artificial por debajo de la uretra y la fijación del cabestrillo a diversas estructuras abdominales o espacio retropúbico. No recomienda el Colegio la colposuspensión por laparoscopia, colporrafia anterior, etcétera.

Los ginecólogos con experiencia han demostrado que las técnicas en uroginecología se deben de incluir en la evaluación de la UIE para el éxito en aquellas pacientes que ameriten cirugía. Debemos comprender el papel tan importante que juegan la terapia con medicamentos, la terapia física y otras alternativas, como los ejercicios vesicales que mejoran la continencia de la micción, antes de llegar a la cirugía.

### **Síndrome de vejiga hiperactiva (svh) y nicturia**

El svh se define como la pérdida del control voluntario de la micción y se presenta como la sensación urgente e imperiosa de vaciar la vejiga, sin posibilidad de posponer ese acto voluntariamente, con o sin incontinencia.

Alrededor de 35% de mujeres mayores de 65 años presenta esta patología, que está directamente relacionada con la atrofia urogenital propia del hipoandrogenismo. Existen dos tipos de Síndrome de urgencia-frecuencia-incontinencia de urgencia:

- a) Urgencia sensorial, que se presenta como urgencia y frecuencia miccional sólo diurna, sin nicturia, y con francos síntomas de urgencia relacionados con eventos de la vida cotidiana como: mojar-se las manos, escuchar el agua, silbidos, etc. Esta urgencia se debe a la pérdida de la percepción normal de la sensación de la micción.

b) Urgencia motora o vejiga inestable. La frecuencia y urgencia son tanto diurnas como nocturnas (nicturia), lo que es el pilar del diagnóstico diferencial con la urgencia sensorial para establecer una terapia correcta. Se debe a un aumento de la actividad motora del detrusor con la presencia de contracciones no inhibidas de este músculo.

La asociación de frecuencia-urgencia y nicturia en la posmenopausa predice la inestabilidad vesical en más de 80% de los casos, y posibilita mejorar alrededor de 75% de las pacientes, aplicando la modalidad de ver y tratar. Esto significa poder iniciar el tratamiento sin la necesidad de estudios complementarios. Se debe completar con un examen general de orina, un urocultivo con antibiograma y un diario urinario. El tratamiento consiste en medidas higiénico-dietéticas, terapias conductuales, reeducación vesical, estimulación eléctrica, fármacos de acción anticolinérgica y quirúrgica, así como la denervación del detrusor. Siempre debemos descartar patología de sobrecarga hídrica como la diabetes M, diabetes insípida, uso de diuréticos, etcétera.

La terapia va enfocada a medicamentos que inhiben la contractilidad vesical para, de esta manera, aumentar su capacidad: estaría indicado en vejigas inestables o motoras, o en el inicio del tratamiento de los síntomas sensoriales. Los fármacos más utilizados son:

- a) Anticolinérgicos (oxibutina)
- b) Antidepresivos tricíclicos (imipramina a bajas dosis, 10 a 30 mg)
- c) Relajantes musculoesqueléticos (Flavoxato, en desuso en Estados Unidos por su baja biodisponibilidad)
- d) Bloqueadores del calcio (Nifedipina, 10 mg a 20 mg)

De los anteriores, el más utilizado es la oxibutina (anticolinérgico) en dosis de 5 mg a 15 mg al día, ya que tiene una alta tasa de respuestas, pero también de abandono por sus efectos indeseables como boca seca, constipación y deterioro cognitivo. Una alternativa farmacológica es la tolterodina, con similar éxito y menos efectos indeseables, con dosis de 2-4 mg por día. Ambos fármacos tienen una efectividad clínica de 60 por ciento.

En general, los tratamientos son multimodales en pro del éxito del tratamiento, el cual debe estar en vigilancia continua, para el alivio o remisión de la IU.

## **Infecciones urinarias**

Es un problema común que se presenta, con mayor frecuencia que en otros sitios, en la uretra y en la vejiga. Hay diferentes nomenclaturas que debemos definir y que son comúnmente usadas:

**Cistitis:** Se refiere a la inflamación de la vejiga y, generalmente, como sinónimo de infección. Está acompañada por lo general de bacterias, urgencia urinaria, polaquiuria, disuria y dolor suprapúbico.

**Bacteriuria asintomática:** Es la presencia de bacterias en orina, pero sin causar sintomatología.

**Uretritis:** Es la infección de la uretra, causada con frecuencia por la gonorrea, *chlamydia*, etc. Generalmente hay secreción purulenta a través de ella.

**Síndrome uretral:** Es el conjunto de síntomas que incluyen urgencia urinaria y frecuencia, disuria, dolor suprapúbico en ausencia de signos de anomalías uretrales y vesicales.

Los agentes etiológicos más comúnmente aislados son: *Escherichia Coli* (la gran mayoría de casos), *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Pseudomona*, *Enterococos*, *Staphylococos* y otros organismos Gram negativos. La fisiopatología es que los microorganismos ascienden desde el recto hasta el vestíbulo vaginal y luego a la uretra femenina.

Las mujeres menores de 10 años y las de 18 a 40 años (con vida sexual activa) son las que más frecuentemente adquieren infecciones urinarias. Aproximadamente, la mitad de todas las mujeres han tenido una infección urinaria (IU) antes de alcanzar 30 años de edad. Casi 26% de las mujeres con IU aguda tendrá al menos una recurrencia dentro de los primeros seis meses de la IU inicial y entre 5% y 10% tendrán múltiples recurrencias. La *E. coli* extraintestinal es la bacteria implicada con mayor frecuencia en estas infecciones, y es el agente responsable de la infección en 70%-95% de todos los casos no complicados y de 30% en infecciones nosocomiales.

Algunos signos y síntomas que presentan los pacientes con IU son: dolor al orinar (disuria), orinar frecuentemente (polaquiuria) y presencia de sangre en la orina (hematuria). Las IU siguen la ruta ascendente y son causadas por bacterias presentes en la microbiota intestinal normal. El colon, el introito vaginal y el área periuretral sirven como reservorios para *E. coli* y otros uropatógenos; primero, la bacteria entra por la uretra, hacia la vejiga, y asciende a través de los uréteres hasta los riñones. La función de la vejiga es coleccionar y expulsar orina y, conforme hace esto, debe preservar la integridad de su epitelio durante las constantes expansiones y contracciones. La bacteria puede diseminarse en el tracto urinario con lo que puede llegar a establecerse una bacteriuria, que se considera significativa cuando la concentración de unidades formadoras de colonias de bacterias por mililitro de orina supera los 100 000. La presencia de bacterias no necesariamente conduce a enfermedad. Altas concentraciones de bacterias pueden ser detectadas en el tracto urinario de individuos durante exámenes rutinarios de orina, y muchos de estos individuos no tienen síntomas. Esta condición es llamada bacteriuria asintomática y ocurre en 6% de los individuos sanos y en 20% de los individuos ancianos. Los pacientes con bacteriuria asintomática generalmente no necesitan tratamiento. Por otro lado, los casos de bacteriuria sintomática son clasificados ya sea como *cistitis*, cuando la infección es limitada a la vejiga, o *pielonefritis*, cuando el riñón está infectado. Mientras la *cistitis* en individuos sanos generalmente se resuelve sin dejar secuelas, la *pielonefritis* puede causar serias complicaciones y puede ser fatal. Los pacientes con malformaciones congénitas del tracto urinario, con procesos obstructivos o con un sistema inmune comprometido tienen un riesgo más alto de sufrir IU.

Clínicamente, las infecciones del tracto urinario se definen como “complicadas” o “no complicadas”. Las complicadas se refieren a las infecciones en pacientes con tractos urinarios anormales, con obstrucciones en vías urinarias o cuando el paciente es sometido a maniobras de instrumentación médica tales como catéteres urinarios. Las infecciones del tracto urinario no complicadas se refieren a infecciones en pacientes con tractos urinarios normales y sin instrumentación. La *cistitis* y la *pielonefritis* son las enfermedades que más frecuentemente

se encuentran en la clínica; sin embargo, hay una amplia variedad de otros síndromes clínicos, incluyendo bacteriuria, prostatitis, uretritis y bacteriuria asintomática.

La *cistitis aguda* es una inflamación superficial de la vejiga y de la uretra, y conduce a los principales síntomas asociados que incluyen: micción dolorosa (sensación de ardor), necesidad urgente y frecuente de orinar (generalmente se orina pequeñas cantidades), deseos de orinar aunque la vejiga esté vacía, sangre en la orina y, en algunos casos, dolor suprapúbico, lo cual indica una infección renal. El paciente puede experimentar algunos o todos los síntomas mencionados. Las infecciones pueden diseminarse dentro del tracto urinario. Frecuentemente los pacientes tienen recurrencias de cistitis, que se alternan con episodios de pielonefritis. La *pielonefritis* es usualmente un problema más serio; los dos primeros síntomas son dolor lumbar, en un costado y en el área justo debajo de las costillas, y fiebre, que persiste por más de dos días (superior a 38 °C). Otros síntomas menos comunes son náuseas, vómito y malestar en general, además de los síntomas característicos de cistitis. La orina puede estar turbia, con sangre o con mal olor. En algunos casos (aproximadamente 30% de los casos), las infecciones del tracto urinario pueden conducir a septicemia y aun a la muerte. Las iu frecuentemente son recurrentes, incluso en pacientes con infecciones no complicadas, y a pesar de las terapias con antibióticos. Casi 26% de las mujeres con infecciones agudas en las vías urinarias tiene al menos una recurrencia dentro de los primeros seis meses de iniciada la infección, y algunas pacientes tendrán recurrencias múltiples. El tratamiento se basa en la administración de drogas antimicrobianas en pacientes que padecen infección del tracto urinario. Es imprescindible considerar la alta frecuencia de resistencia a los antibióticos que presentan las cepas de *E. coli* uropatógenas aisladas de pacientes ambulatorios de la Ciudad de México.

Aunque los antibióticos son casi siempre efectivos para eliminar la infección de la vejiga, el tratamiento con antibióticos no necesariamente previene infecciones recurrentes en la misma persona, a menos de que se eliminen las bacterias contaminantes del colon y del tracto vaginal. La terapia profiláctica con antibióticos puede ser utilizada también para prevenir recurrencias en mujeres con infecciones urinarias.

Las infecciones en pacientes hospitalizadas son causadas mayoritariamente por bacterias multirresistentes a los antimicrobianos, adquiridas en el ambiente hospitalario. Las infecciones renales son más difíciles de tratar que las infecciones de la vejiga debido a que los antibióticos no llegan en altos niveles a los riñones. Para administrar eficazmente uno y otro tipo de antimicrobiano, es muy recomendable realizar una prueba de sensibilidad o antibiograma, que ayude al médico a elegir el más efectivo contra el tipo de microorganismo que está causando la infección. El antimicrobiano más comúnmente prescrito para la cistitis aguda es la nitrofurantoina, 50 mg a 100 mg diarios, por vía oral durante 7 días, o una combinación de sulfametoxazol-trimetoprim; asimismo, se puede utilizar amoxicilina, cefalexina 500 mg cada 8 hrs durante 7 días o ciprofloxacina 500 mg vía oral durante 7 días. Cada uno de estos regímenes tradicionalmente curaba de 90% a 95% de cistitis agudas en mujeres; sin embargo, esto ha cambiado debido a las resistencias desarrolladas por las bacterias ante estos y otros antimicrobianos. La capacidad de *E. coli* para adquirir genes de resistencia hace impredecible determinar su sensibilidad a diferentes antimicrobianos. Por tal motivo es muy recomendable realizar pruebas antibiogramas.

### **Cistitis intersticial**

Esta enfermedad es una patología de la vejiga urinaria, caracterizada por frecuencia urinaria, urgencia y dolor pélvico. Con frecuencia es causante de dolor pélvico en la mujer. La dispareunia y nicturia también están dentro de los síntomas de la cistitis intersticial (CI). Algunos autores han publicado que aproximadamente 22% de las mujeres son afectadas por la cistitis intersticial, pero muchos ginecólogos no tienen contemplado el diagnóstico diferencial de dolor pélvico con esta enfermedad. No es común encontrar la infección vulvovaginal, endometriosis o infección del tracto genitourinario concomitante con la CI, pero se deben descartar esas patologías dentro del diagnóstico diferencial.

Algunos autores, basado en su experiencia, describen la dificultad del diagnóstico de la CI dado que los síntomas no son patognómicos;

por lo tanto, el seguimiento en la práctica diaria del ginecólogo para el diagnóstico de la CI puede ser la siguiente:

- Usar un cuestionario en la paciente con sintomatología de dolor pélvico y urgencia urinaria contra la escala de frecuencia de síntomas de la Association of Reproductive Health Professional
- Sensibilidad a la prueba de potasio. La mayoría de las pacientes con CI responden favorablemente al potasio; sin embargo, la ausencia de respuesta no descarta esta enfermedad
- Cistoscopia y manejo según opciones de hallazgos y seguimiento
- Terapia con heparinoides para la restauración de las células epiteliales
- Regulación de la hiperactividad neuronal con antidepresivos tricíclicos o fluoxetina
- Control de las alergias con hidroxizina, que es un medicamento que se administra en los síntomas de la fiebre del heno y como antialérgico, en caso de ansiedad y vómitos

El tratamiento consiste en la administración oral de pentosan polifulfato sódico e intravesical dimetil sulfoxide. Los antidepresivos y antialérgicos pueden ser necesarios. Las terapias alternativas incluyen la heparina intravesical y medicamentos para el dolor. La terapia no medicamentosa consiste en dieta libre de irritantes y consumo de agua simple.

### **Infección de vías urinarias recurrente**

En la república mexicana las infecciones de vías urinarias ocuparon el tercer lugar dentro de las 20 principales causas de morbilidad de 2003 a 2008. Se define como sintomatología urinaria la que aparece con una frecuencia de dos episodios clínicos en 3, 6 o más meses en un año; por lo general, se manifiesta en pacientes sanas, sexualmente activas, sin antecedentes de alteraciones morfológicas del aparato urinario.

Se considera recaída cuando hay una nueva infección ocasionada por la misma bacteria, mientras que la reinfección se origina por una

bacteria o cepa diferente. Por lo tanto, la recurrencia se refiere a la repetición de los episodios, sin importar el agente causal. La reinfección se manifiesta en las primeras dos semanas después de haber finalizado el tratamiento inicial.

## **Etiología**

Podemos relacionar a la E. Coli con más de 80% de las infecciones agudas, con riesgo de reinfectarse durante los 6 meses siguientes. Otras bacterias involucradas son: *Proteus mirabilis*, *Enterococcus fecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomona aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Serratia* y *Morganella morgagnii*.

## **Factores de riesgo**

Virulencia del patógeno infectante, estado inmunológico, hábitos higiénicos, relaciones sexuales, uso de espermicidas, diafragma, condones, primera infección igual o antes de los 15 años de edad, prolapso ginecológico, orina residual e incontinencia urinaria.

## **Diagnóstico**

Como en las infecciones de vías urinarias, están presentes: disuria, polaquiuria, tenesmo vesical, urgencia miccional, dolor suprapúbico, y se puede presentar fiebre, taquicardia, ataque al estado general, lumbalgia y hematuria.

Los análisis de apoyo son: presencia de piuria en el análisis de orina mayor de 10 leucocitos por milímetro cúbico o tiras reactivas que valoren esterasa leucocitaria, bacteriuria, reducción de nitratos a nitritos positivos ph alcalino.

El urocultivo continúa siendo vigente como la prueba de oro para detectar infección urinaria (IU), con una cantidad igual o mayor de 100

000 UFC/ml de orina, tomada del chorro medio. Sólo 60% de los urocultivos son positivos; por lo tanto, es muy importante la clínica para detectar a los pacientes con IU.

El microorganismo más frecuente es la E. Coli, seguida de Klebsiella pneumoniae y Proteus Mirabilis. También los gram positivos son frecuentes. Si durante o después del tratamiento no hay mejoría, habrá que realizar cultivos especiales contra Chamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum y Mycoplasma hominis, y tipificación del virus del papiloma humano. Si hay episodios constantes de IU, está indicado practicar los estudios previamente mencionados; además, si se tiene la sospecha de que es por la actividad sexual, está indicada la profilaxis antibiótica.

## Tratamiento

Dentro de la prevención no farmacológica tenemos la micción poscoital temprana, terapia estrogénica en la menopausia o estados hipoestrogénicos (estriol 0.5 mg en crema vaginal, 2 veces por semana, o estrógenos conjugados 0.625 mg); con esto mejora la disuria y la urgencia urinaria.

La profilaxis antibiótica disminuye los episodios de recurrencia como la nitrofurantoína 50 mg, vía oral, diariamente o cada tercer día, por la noche; en el embarazo, tercer trimestre, cefalexina o amoxicilina 500 mg, vía oral, cada 24 horas o cada tercer día, por la noche, hasta la resolución del embarazo. La cefalexina es una cefalosporina de tercera generación, cuya eficacia ha sido comprobada a razón de 250 mg, vía oral, cada 24 horas o cada tercer día. También el trimetoprim más sulfametoxazol es efectivo como profiláctico.

## Bibliografía

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. "Urinary Incontinence in Women", *Obstet Gynecol.* ACOG, Practice Bulletin núm. 63, 2005, pp. 1533-1545.

- ASSOCIATION OF REPRODUCTIVE HEALTH PROFESSIONALS. "Interstitial Cystitis: Clinical Research and Management", *ARHP Clinical Proceedings*. ARHP, Washington, 2004.
- BRADLEY, S. C., B. M. Zimmerman e Y. Qi. *Natural History of Pelvic Organ Prolapsed in Postmenopausal Women*. 2007, pp. 848-853.
- CRUZ S., Iris de la, B. L. Escobar, Z. J. Villagrana, F. E. Cortés, U. E. Kunhard y S. M. Velázquez. "Uroginecología", *Gineco-obstetricia 4*. 1a ed., Editores Intersistemas, México, 2014.
- HUANG, J. A., S. J. Brown, H. D. Thom *et al.* "Urinary Incontinence in Older Community-Dwelling Women: The Role of Cognitive and Physical Function Decline", *Obstetrics Gynecol.* 2007, pp. 909-913.
- HULLFISH, L. K., E. V. Bowmjerger y D. W. Steers. "Colpocleisis for Pelvic Organ Prolapsed: Patient Goals, Quality for Life, and Satisfaction", *Obstetrics Gynecol.* 2007, pp. 341-345.
- MOLINA-LÓPEZ, J., Manjarrez-Hernández. *Infección de vías urinarias*. UNAM, Departamento de Salud Pública, 2014, disponible en: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/bacteriologia/enfermedades-vias-uritarias.html>.
- MONSERRAT, E. y J. Salinas. *Tratado de uroginecología. Incontinencia urinaria*. 1a ed., Ars Médica, Barcelona, 2004.
- PARSONS, C. L., J. Dell *et al.* "Increased Prevalence of Interstitial Cystitis: Previously Unrecognized Urologic and Gynecologic Cases Identified Using a New Symptom Questionnaire and Intravesical Potassium Sensitivity", *Urology*. 60, 2001, pp. 573-578.
- SUNG, V., R. Rogers, J. Schaffer *et al.* "Graft Use in Transvaginal Pelvic Organ Prolapsed Repair: A Systematic Review", *Obstetrics Gynecol.* 2008, pp. 1131-1142.
- THOMPSON, R. *Te Linde. Ginecología quirúrgica*. 7a ed., Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 1996.
- TOZZINI, R. I. *Ginecología*. 1a ed., Corpus, Buenos Aires, 2012.
- VÁZQUEZ MARTÍNEZ DE VELASCO, J. E., A. I. Hernández-Estrada, Lemionet-Escanero e Y. Hernández Balderas. "Síndromes ginecoendocrinos", *Gineco-obstetricia 4*. 1a ed., Editores Intersistemas, México, 2014.

- VELÁZQUEZ SÁNCHEZ, María del Pilar y cols. "Diagnóstico y manejo de la incontinencia urinaria de esfuerzo", *Ginecol Obstet Mex.* 77 (10), 2009, pp. S277-S329.
- WAETJEN, E. L. *et al.* "Association between Menopausal Transition Stages and Developing Urinary Incontinence", *Obstetrics and Gynecology.* 114 (5), 2009, pp. 989-998.



## 32. PLANIFICACIÓN FAMILIAR

El presente capítulo tiene por objeto dar a conocer a los estudiantes y profesionales brevemente un resumen de la Norma Oficial Mexicana de los Servicios de Planificación Familiar, ya que es de primordial importancia unificar criterios y ofrecer a la población el método que sea más conveniente dependiendo de las indicaciones, factores que intervienen, etcétera. Para mayor información deberán dirigirse a la página de la Secretaría de Salud de México y ver Normas Oficiales Mexicanas.

En materia de planificación familiar, objetivo específico de la Norma, es ofrecer a la población información veraz y oportuna, orientación y consejería con calidad y calidez, así como los métodos y estrategias anticonceptivas que respondan a las necesidades de cada individuo y de cada pareja, de acuerdo con las diferentes etapas del ciclo reproductivo. *Esta Norma es, de observancia obligatoria en todas las unidades de salud, para la prestación de los servicios de planificación familiar de los sectores público, social y privado del país.*

### **Propósito**

La planificación familiar tiene como propósito contribuir a la disminución de los embarazos no planeados y no deseados mediante:

- a) Prevención
- b) Orientación-consejería y
- c) Atención general y específica

## Clasificación

### Métodos temporales:

- Hormonales orales
- Hormonales inyectables
- Hormonales subdérmicos
- Dispositivos intrauterinos
- Condón masculino y femenino
- Métodos de barrera y espermicidas
- Métodos tradicionales, naturales o de abstinencia periódica

### Métodos permanentes:

- Oclusión tubaria bilateral
- Vasectomía

Para la adecuada selección, prescripción y aplicación de métodos anticonceptivos, se deben efectuar los siguientes procedimientos. 1. Historia clínica completa *a)* interrogatorio, *b)* examen físico; 2. valoración del riesgo reproductivo: *a)* consejería que garantice la selección plenamente informada de un método anticonceptivo por parte del usuario(a); *b)* señalamiento de efectividad, duración de la protección anticonceptiva, efectos colaterales e indicaciones sobre el uso del método; *c)* seguimiento de los(as) usuarios para detectar oportunamente embarazo, uso incorrecto del método y efectos colaterales; *d)* referencia a otra unidad de salud, cuando no exista la posibilidad de proporcionar el método anticonceptivo seleccionado en el lugar de origen.

## Crterios médicos de elegibilidad para iniciar el uso de métodos anticonceptivos

La prescripción de un método anticonceptivo se hará tomando en cuenta la condición de la persona y de acuerdo con un criterio médi-

co de elegibilidad. Los criterios para la prescripción tienen como meta mejorar el acceso a servicios de planificación familiar de buena calidad, y el objetivo principal es garantizar márgenes adecuados de seguridad para el usuario, con una buena protección anticonceptiva.

## **Métodos anticonceptivos**

### *Métodos hormonales orales*

Los anticonceptivos hormonales orales son métodos temporales y se dividen en dos grupos:

- Los combinados de estrógeno y progestina
- Los que contienen sólo progestina
- Hormonales combinados orales que contienen estrógeno y progestina

### *Forma de administración*

En el primer ciclo de tratamiento, los anticonceptivos hormonales combinados orales deben iniciarse preferentemente dentro de los primeros cinco días del ciclo menstrual o excepcionalmente al sexto o séptimo días. En este último caso, se usará simultáneamente un método de barrera, durante los primeros siete días de la administración del método.

- En las presentaciones de 21 tabletas o grageas se ingiere una tableta o gragea diaria durante 21 días consecutivos, seguidos de siete de descanso, sin medicación. Los ciclos subsecuentes se iniciarán al concluir los siete días de descanso del ciclo previo, independientemente de cuándo se presente el sangrado menstrual.

- En las presentaciones de 28 tabletas o grageas se ingiere diariamente durante 21 días consecutivos, seguidos de siete días durante los cuales se ingiere una de las que contienen hierro o lactosa. Los ciclos subsecuentes se inician al concluir el previo, independientemente de cuándo se presente el sangrado menstrual.
- Este método debe suspenderse al terminar el ciclo, dos semanas antes de una cirugía mayor electiva o durante la inmovilización prolongada de alguna extremidad, para reiniciarse dentro de los primeros cinco días del ciclo menstrual, ya que esto puede condicionar trastornos mensuales (véase el cuadro 1).

### *Lineamientos generales para la prescripción*

Para su prescripción se realizarán los siguientes procedimientos:

- Proporcionar consejería
- Realizar historia clínica
- Instruir a la mujer sobre el uso adecuado de las tabletas o grageas
- Efectuar examen físico; incluyendo toma de la presión arterial, examen de mamas, examen pélvico y toma de muestra para citología cérvico-vaginal (Papanicolaou). En caso de la adolescente núbil, postergar el examen pélvico y la toma de citología cérvico-vaginal para consultas subsecuentes. Se recomienda usar el condón o preservativo, solo o en asociación con otro método cuando se ha perdido la secuencia en la toma de dos o más tabletas
- No es un requisito para la prescripción de este método el examen pélvico

### *Duración de la protección anticonceptiva*

La protección anticonceptiva está limitada a cada uno de los ciclos durante los cuales se ingieren las tabletas o grageas en forma correcta.

**Cuadro 1.** Hormonales combinados orales que contienen estrógeno y progestina

<i>Fórmula</i>	<i>Presentación</i>	<i>Efectos colaterales</i>
Estrógeno sintético: Existen tres presentaciones para los anti- etinilestradiol. Las do- sis diarias no deben exceder los 35 $\mu\text{g}$	Existen tres presentaciones para los anti- ceptivos hormonales combinados ora- les:	Algunas mujeres pueden presen- tar:
+ Una de las siguientes progestinas sintéticas:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los que contienen dosis constantes de es- trógeno y de progestina en cada una de las tabletas o grageas. Se presentan en cajas de 21 tabletas o grageas; algunas presentacio- nes incluyen siete tabletas adicionales, que no contienen hormonas, sólo hierro o lac- tosa, resultando ciclos de 28 tabletas o gra- geas para administración sin interrupción</li> <li>• Los que contienen dosis variables del estrógeno y la progestina, que se admi- nistran dentro del ciclo de 21 días, se de- nominan trifásicos, por incluir tabletas o grageas con tres cantidades diferentes de hormonas sintéticas</li> <li>• Aquellos que en el paquete para 21 días contienen 15 tabletas o grageas con el es- trógeno solo, seguidas por seis con dosis fijas del estrógeno, más alguna progesti- na sintética, se denominan secuenciales y no debe recomendarse su uso como método anticonceptivo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefalea</li> <li>• Náusea</li> <li>• Vómito</li> <li>• Mareo</li> <li>• Mastalgia</li> <li>• Cloasma</li> <li>• Manchado in- termenstrual</li> </ul>
• Derivadas de la 19 Nortestosterona: (400 $\mu\text{g}$ -1mg), norgestrel (300-500 $\mu\text{g}$ ), levo- norgestrel (50-250 $\mu\text{g}$ ), gestodeno (75 $\mu\text{g}$ ), norgestimato (250 $\mu\text{g}$ ) y desoges- trel (150 $\mu\text{g}$ ); o		
• Derivadas de la 17 hidroxiprogesterona: acetato de clor- madinona (2 mg) y acetato de ciprotero- na (2 mg)		
Efectividad anticonceptiva: Bajo condiciones habituales de uso, este método brinda protección anticonceptiva de 99%; sin embargo, la eficacia puede disminuir hasta en 92% por el uso incorrecto de la píldora.		

La conducta a seguir en caso de presentarse efectos colaterales es la siguiente: En caso de sintomatología leve, reforzar la consejería y recomendar a la usuaria que continúe el uso del método, ya que esta sintomatología generalmente es transitoria y, comúnmente, se presenta sólo en los primeros ciclos de uso. Esto procede si se presenta alguna de las siguientes situaciones:

- Sospecha de embarazo
- Cefalea intensa
- Alteraciones visuales
- Dolor torácico intenso
- Disnea
- Dolor de miembros inferiores
- Ictericia
- Persistencia o intolerancia de efectos colaterales, por más de seis meses

Dado el caso, puede ser pertinente suspender el uso del método, reforzar la consejería y ofrecer una alternativa anticonceptiva. En cuanto a la conducta a seguir en caso de uso irregular del método anticonceptivo, se recomienda lo siguiente:

- En caso de olvido, tomar al día siguiente dos tabletas o grageas.
- En caso de olvido de dos tabletas o grageas consecutivas, ingerir dos durante los dos días siguientes, y adicionar un método de barrera durante siete días.
- En caso de olvidar tres tabletas o grageas consecutivas, el método ya no es efectivo. Se debe suspender la ingestión de las restantes, utilizar un método de barrera durante el resto del ciclo y reiniciar la ingestión en el siguiente ciclo menstrual.
- La diarrea y el vómito intensos pueden interferir con la efectividad de las tabletas o grageas. En estos casos, se recomienda el uso adicional de un método de barrera.

*Hormonales orales que sólo contienen progestina*

## Forma de administración

Los anticonceptivos hormonales orales que sólo contienen progestina deben iniciarse, en su primer ciclo de tratamiento, preferentemente el primer día de la menstruación. Si tal inicio se efectúa después del primero y antes del sexto día, desde el principio de la menstruación, se usará un método de barrera, como apoyo, durante los primeros siete días. Se ingiere una tableta diaria ininterrumpidamente, incluso durante la menstruación.

- Debido a la menor duración de su efectividad anticonceptiva, es necesario tomar la tableta o gragea a la misma hora.
- En el posparto o poscesárea, cuando la mujer esté lactando, se iniciará después de la tercera a la sexta semana (de preferencia).
- Al suspender totalmente la lactancia, puede recomendarse el cambio a otro método anticonceptivo (véase el cuadro 2).

**Cuadro 2.** Hormonales orales que solo contienen progestina

<i>Fórmula</i>	<i>Presentación</i>	<i>Efectos colaterales</i>
Existen dos fórmulas que contienen dosis bajas de una progestina sintética: linestrenol 0.5 mg y levonorgestrel 30 µg	Se ofrece en cajas que contienen 35 tabletas o grageas	Algunas mujeres pueden presentar: Irregularidades menstruales (hemorragia, manchado prolongado o amenorrea) Cefalea Mastalgia

Efectividad anticonceptiva: Bajo condiciones habituales de uso, este método brinda protección anticonceptiva de 90% a 97%. La protección anticonceptiva está limitada al día en que se ingiere la tableta o la gragea; si se omiten una o más, el método es inefectivo.

## Lineamientos generales para la prescripción

Los anticonceptivos hormonales orales que contienen sólo progestina se proporcionan en unidades de atención médica y durante programas institucionales de distribución comunitaria y se expenden en farmacias. Para su prescripción, es necesario realizar los siguientes procedimientos:

- Proporcionar consejería
- Elaborar historia clínica completa
- Instruir a la mujer en el uso adecuado de las tabletas o grageas, en forma diaria sin interrupción y con un mismo horario
- Efectuar examen físico, incluyendo: toma de la tensión arterial, examen de mamas, examen pélvico y toma de muestra para citología cérvico-vaginal (Papanicolaou). En caso de la adolescente núbil postergar el examen pélvico y la toma de muestra para citología cérvico-vaginal para consultas subsecuentes. No es un requisito para la prescripción o aplicación del método el examen pélvico

La conducta a seguir en caso de presentarse efectos colaterales será la siguiente:

- Cuando hay amenorrea y antecedente de ingestión irregular de la tableta, se descartará la existencia de embarazo
- En caso de sintomatología leve, será reforzada la consejería, recomendándose a la usuaria continuar el uso del método anticonceptivo
- El uso del método debe suspenderse si se presenta:  
Embarazo confirmado  
Intolerancia a las alteraciones del ciclo menstrual

La conducta a seguir en caso de uso irregular del método anticonceptivo es la siguiente:

- En caso de olvido de una o más tabletas o grageas, se adicionará un método de barrera y, descartada la posibilidad de embarazo,

debe reiniciarse el uso de los comprimidos o cambiar a otro método.

- La diarrea y el vómito intensos podrían interferir con la efectividad de las tabletas o grageas. En estos casos se recomendará el uso adicional de un método de barrera.

### **Métodos hormonales inyectables**

Los anticonceptivos hormonales inyectables son métodos temporales de larga acción, y se dividen en dos grupos:

- Los combinados de estrógeno y progestina, y
- Los que contienen sólo progestina

#### *Hormonales combinados inyectables, que contienen estrógeno y progestina*

La forma de administración de estos anticonceptivos es la siguiente:

- Los anticonceptivos hormonales combinados inyectables se aplican por vía intramuscular profunda en la región glútea.
- La primera aplicación debe hacerse dentro de los primeros cinco días después del inicio de la menstruación. Puede iniciarse, incluso, en cualquier momento, si se está razonablemente seguro de que la usuaria no está embarazada. Si el método se inicia después del quinto día del ciclo menstrual, se recurrirá simultáneamente a un método de barrera, durante los primeros siete días después de la inyección. Las inyecciones subsecuentes se aplicarán cada  $30 \pm 3$  días, independientemente de cuándo se presente el sangrado menstrual.
- Las usuarias de anticonceptivos inyectables que sólo contienen progestina pueden cambiar al hormonal combinado inyectable, recibiendo la primera aplicación de éste en el día programado para su inyección. Posteriormente, se aplicará cada  $30 \pm 3$  días, independientemente de cuándo se presente el sangrado menstrual.

- Estos anticonceptivos deben suspenderse 45 días antes de una cirugía mayor electiva, o durante la inmovilización prolongada de alguna extremidad, y reiniciarse dos semanas después (véase el cuadro 3).

**Cuadro 3.** Hormonales combinados inyectables que contienen estrógeno y progestina

<i>Fórmula</i>	<i>Presentación</i>	<i>Efecto colaterales</i>
<p>Contienen un ester de estradiol:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cipionato de estradiol (5 mg)</li> <li>• valerianato de estradiol (5 mg) o</li> <li>• enantato de estradiol (5 y 10 mg)</li> </ul> <p>Las dosis recomendables del ester de estradiol no deben exceder de 5 mg al mes</p> <p>+</p> <p>Una progestina sintética esterificada:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Derivada de la 19-nortestosterona: enantato de noretisterona (50 mg), o</li> <li>• Derivada de la 17-hidroxi-progesterona: acetato de medroxi-progesterona (25 mg) y</li> <li>• acetofénido de dihidroxiproges-terona (75 y 150 mg)</li> </ul>	<p>Existen cuatro tipos de anticonceptivos hormonales combinados inyectables:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cipionato de estradiol 5 mg + acetato de medroxi-progesterona 25 mg en 0.5 ml de suspensión acuosa macrocristalina</li> <li>• Valerianato de estradiol 5 mg + enantato de nores-tisterona 50 mg en 1 ml de solución oleosa</li> <li>• Enantato de estradiol 5 mg + acetofénido de dihidro-xiprogesterona 75 mg en 1 ml de suspensión acuosa</li> <li>• Enantato de estradiol 10 mg + acetofénido de dihidroxiprogesterona 150 mg, en 1 ml de suspensión acuosa</li> </ul>	<p>Algunas mujeres pueden presentar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Irregularidades menstruales</li> <li>• Cefalea</li> <li>• Náusea</li> <li>• Vómito</li> <li>• Mareo</li> <li>• Mastalgia</li> <li>• Incremento de peso corporal</li> </ul>

### *Lineamientos generales para la prescripción*

Los anticonceptivos hormonales combinados inyectables pueden obtenerse en unidades de atención médica, durante el desarrollo de programas de distribución comunitaria o adquirirse en las farmacias.

Para su prescripción, deben realizarse los siguientes procedimientos:

- Proporcionar consejería
- Efectuar historia clínica completa
- Instruir a la mujer sobre el uso adecuado de los inyectables
- Efectuar examen físico, incluyendo: toma de la presión arterial, examen de mamas, examen pélvico y toma de muestra para citología cérvico-vaginal (Papanicolaou). En caso de la adolescente núbil, postergar el examen pélvico y la toma de muestra para citología cérvico-vaginal para consultas subsecuentes
- Se deben utilizar jeringas y agujas estériles desechables, o bien un dispositivo prellenado para inyección
- No es un requisito para la prescripción o aplicación del método el examen pélvico

### *Conducta a seguir en caso de presentarse efectos colaterales*

En casos de sintomatología leve, se reforzará la consejería, y se recomendará a la usuaria que continúe el uso del método, ya que esta sintomatología puede ser transitoria y comúnmente se presenta sólo en los primeros meses de uso.

Suspender el uso del método, si se presentara alguna de las siguientes situaciones:

- Sospecha de embarazo
- Cefalea intensa
- Alteraciones visuales
- Dolor torácico intenso

- Disnea
- Dolor de miembros inferiores
- Ictericia
- Intolerancia a las irregularidades del ciclo menstrual
- Persistencia o intolerancia de efectos colaterales, por más de seis meses
- Trombosis venosa

Conducta a seguir, en caso de uso irregular del método anticonceptivo:

- Para asegurar la efectividad del método, es indispensable que las inyecciones subsecuentes se apliquen con un intervalo máximo de 33 días. No es recomendable hacerlo antes de 27 días.
- Si se omite la aplicación de la inyección en el periodo adecuado, deben prescribirse condones u otros métodos de barrera, y diferir la inyección al siguiente ciclo menstrual.
- Si la aplicación de la inyección se efectuó tardíamente (después de 33 días), se adicionarán métodos de barrera durante el resto de ese ciclo menstrual.

### *Hormonales inyectables que sólo contienen progestina*

#### Forma de administración

Los anticonceptivos hormonales inyectables que sólo contienen progestina se aplican por vía intramuscular. La primera aplicación debe efectuarse en cualquiera de los primeros siete días después del inicio del ciclo menstrual. Las inyecciones subsecuentes de acetato de medroxiprogesterona (DMPA) deben aplicarse cada tres meses y las de enantato de noretisterona (NET-EN), cada dos meses, independientemente de cuándo se presente el sangrado (véase el cuadro 4).

**Cuadro 4.** Hormonales inyectables que solo contienen progestina

<i>Fórmula</i>	<i>Presentación</i>	<i>Efectos colaterales</i>
<p>Contienen una progestina sintética esterificada:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Derivada de la 19-nortestosterona, enantato de noretisterona (200 mg); o</li> <li>• Derivada de la 17-hidroxi-progesterona, acetato de medroxiprogesteronona (150 mg)</li> </ul>	<p>Existen dos presentaciones de hormonales inyectables:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enantato de noretisterona 200 mg, en ampollita con 1 ml de solución oleosa</li> <li>• Acetato de medroxiprogesteronona 150 mg, en ampollita con 3 ml de suspensión acuosa microcristalina</li> </ul>	<p>Algunas mujeres pueden presentar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Irregularidades menstruales</li> <li>• Amenorrea</li> <li>• Cefalea</li> <li>• Mastalgia</li> <li>• Aumento de peso</li> </ul>

#### *Conducta a seguir en caso de presentarse efectos colaterales*

En caso de sintomatología leve, reforzar la consejería y recomendar a la usuaria que continúe el uso del método. Suspender el método, si se presentara alguna de las siguientes situaciones:

- Sospecha o confirmación de embarazo
- Intolerancia a las irregularidades del ciclo menstrual

#### *Conducta a seguir en caso de uso irregular del método anticonceptivo*

La aplicación de NET-EN puede efectuarse hasta dos semanas después de la fecha programada, sin necesidad de adicionar otro método. Aunque no es aconsejable, también puede aplicarse hasta dos semanas antes de la fecha programada para inyecciones subsecuentes. La aplicación de DMPA puede efectuarse hasta cuatro semanas después de la fecha programada, sin necesidad de adicionar otro método. Aunque no es

aconsejable, también puede aplicarse hasta cuatro semanas antes de la fecha programada para inyecciones subsecuentes.

### **Anticoncepción hormonal poscoito**

La anticoncepción hormonal poscoito es un método que pueden utilizar las mujeres en los tres días siguientes después de un coito no protegido con el fin de evitar un embarazo no planeado. Este método no debe usarse de manera regular, y sólo se indica en las situaciones que se describen más adelante.

#### *Forma de administración*

El modo como debe administrarse este método es el siguiente:

- Hormonales orales combinadas: estrógeno + progestina
- Tabletas que contienen etinil estradiol 50 mg + 250 mg de levonorgestrel
- Tabletas que contienen etinil estradiol 50 mg + 500 mg de dinorgestrel

Dosis total, 4 tabletas: Dos tabletas como primera dosis lo antes posible, pero no después de 120 horas después del coito no protegido. Administrar una segunda dosis de dos tabletas 12 horas después de la primera dosis.

- Tabletas que contienen etinil estradiol 30 mg + 150 mg de levonorgestrel
- Tabletas que contienen etinil estradiol 30 mg + 300 mg de dinorgestrel

Dosis total, 8 tabletas: Cuatro tabletas como primera dosis lo antes posible, pero no después de 120 horas después del coito no protegido.

Administrar una segunda dosis de cuatro tabletas 12 horas después de la primera dosis.

- Hormonales orales de progestina sola
- Tabletas que contienen levonorgestrel 750 mg

Dosis total, 2 tabletas: Una tableta como primera dosis lo antes posible, pero no después de 120 horas después del coito no protegido. Administrar una segunda dosis de una tableta 12 horas después de la primera dosis.

- Un esquema simplificado consiste en la administración de las dos tabletas juntas lo antes posible, pero no después de 120 horas después del coito no protegido.
- Tabletas que contienen levonorgestrel 30 mg

Dosis total, 50 tabletas: Veinticinco tabletas como primera dosis lo antes posible, pero no después de 120 horas después del coito no protegido. Administrar una segunda dosis de 25 tabletas 12 horas después de la primera dosis.

### *Lineamientos generales para la prescripción*

Las mujeres en edad fértil, incluyendo las adolescentes, pueden recurrir a este método para evitar un embarazo no planeado en las siguientes condiciones:

- Después de un coito practicado voluntariamente sin protección anticonceptiva.
- Después de un coito practicado de manera involuntaria sin protección anticonceptiva.
- Cuando se esté usando un método anticonceptivo y se presuma falla del mismo. Por ejemplo en caso de:
  - a) Ruptura o desprendimiento del condón durante el coito

- b) Falla en la ejecución del coito interrumpido (eyaculación en vagina, periné o genitales externos)
- c) Falla en la toma de anticonceptivos hormonales orales por más de tres días
- d) Expulsión del DIU
- e) Falla en la estimación del periodo seguro o no fértil cuando se practican métodos tradicionales o naturales de planificación familiar como el ritmo o la abstinencia periódica
- f) Retraso en la administración de los anticonceptivos inyectables.

La prescripción de este método deberá acompañarse de un intenso proceso de orientación y consejería, destacando que:

- Una vez establecido el embarazo, no es efectivo. Por lo mismo, no debe utilizarse este método para inducir la menstruación en caso de amenorrea.
- Si el método falla y la mujer queda embarazada, no causa efectos colaterales ni a ella ni al producto.
- La menstruación subsiguiente suele ocurrir en la fecha esperada; en algunos casos, unos días después de la toma de las pastillas, se puede presentar un escaso sangrado por suspensión, que no deberá ser confundido con la menstruación.
- Después de la aplicación del método, se recomienda la abstinencia sexual o la utilización de métodos locales hasta que se presente la menstruación. En casos de alto riesgo anticonceptivo, podrá iniciarse de inmediato un método anticonceptivo regular.
- No es conveniente utilizar este método en forma regular, porque su efectividad es menor a la de los anticonceptivos orales usados en forma convencional.
- Este método no protege de las infecciones de transmisión sexual, entre ellas el VIH-SIDA.

No es indispensable para la prescripción practicar un examen ginecológico ni una prueba de embarazo. Se debe brindar orientación y

consejería sobre los métodos regulares de planificación familiar. Debe investigarse el riesgo de una infección de transmisión sexual y tomar las medidas diagnósticas y terapéuticas correspondientes. El prestador de servicios se debe asegurar de que la usuaria entendió claramente el método, así como las limitaciones del mismo.

### *Conducta a seguir en caso de efectos colaterales*

La náusea es por mucho el síntoma más frecuente. Se puede atenuar indicando la toma del medicamento con los alimentos o por la noche al acostarse, o se puede prevenir administrando un antiemético antes de la ingesta de la segunda dosis. Si se presenta vómito en las 2 horas siguientes a la ingesta de cualquiera de las dosis, ésta tendrá que repetirse. Si el vómito es intenso se deberá proceder al tratamiento de la descompensación hidroelectrolítica. Cuando no sea posible administrar el medicamento por vía digestiva, se pueden colocar las tabletas por vía vaginal. Bajo esta vía de administración, no será necesario repetir la dosis aun en caso de presentarse vómito.

### *Conducta a seguir en caso de uso irregular del método*

El método debe de administrarse en las dosis y tiempo señalados. Cualquier desviación producirá una disminución de la efectividad anticonceptiva. Sólo se recomienda la administración en forma ocasional, para la cual no existen contraindicaciones médicas conocidas. Es importante señalar que en casos de tomas repetidas, aplican las mismas contraindicaciones de los anticonceptivos hormonales orales.

## **Método hormonal subdérmico**

El modo de administración de este método será del siguiente modo: Las cápsulas deben insertarse por debajo de la piel en la cara interna

del brazo, siguiendo las normas y técnicas quirúrgicas recomendadas por los fabricantes. La inserción debe efectuarse preferentemente dentro de los primeros siete días del ciclo menstrual o en cualquier otro día, siempre que se tenga la seguridad de que no hay embarazo.

La aplicación debe realizarse:

- Entre el primero y el séptimo día del ciclo menstrual.
- En cualquier momento del ciclo menstrual, siempre y cuando se esté seguro de que no existe embarazo.
- En el posparto a partir de la sexta semana, si está lactando, o después de la tercera semana, si no está lactando.
- En el posaborto de manera inmediata o dentro de los primeros siete días.
- Cuando se cambia de un método hormonal oral o inyectable al implante subdérmico, la inserción debe efectuarse el día correspondiente al reinicio del ciclo hormonal oral o aplicación del inyectable.
- La remoción del implante debe efectuarse al término de la recomendación de uso por el fabricante. Los términos varían de 3 a 5 años, según el tipo de implante. También puede realizarse a solicitud y por decisión de la usuaria, en cualquier momento antes de agotar la duración total de la protección anticonceptiva. Si la usuaria lo solicita puede insertarse nuevo implante, si éste ya terminó su efecto, o cambiar a otro método anticonceptivo.

## **Dispositivo intrauterino (DIU)**

### *Momento de colocación*

El DIU puede ser insertado en los siguientes momentos:

- Periodo intergenésico: el DIU se inserta preferentemente durante la menstruación, o en cualquier día de este ciclo, cuando se esté razonablemente seguro de que no hay embarazo.

- Posplacenta: la inserción debe realizarse dentro de los 10 minutos posteriores a la salida de la placenta. Esta técnica puede realizarse después de un parto, o durante una cesárea.
- Prealta: tras la resolución de cualquier evento obstétrico al egreso hospitalario, se hace la colocación, antes de que la paciente sea enviada a su domicilio.
- Posaborto: inmediatamente después del legrado o la aspiración endouterina por aborto, en cualquier edad de embarazo.
- Puerperio tardío: entre la cuarta y sexta semana posaborto, parto y poscesárea.

### *Lineamientos generales para la prescripción*

El DIU debe ser aplicado:

- Después de proporcionar consejería.
- Por personal capacitado en la exploración del aparato genital femenino y en las diversas técnicas de inserción.
- De acuerdo con las recomendaciones específicas para cada tipo de DIU.
- Cumpliendo las técnicas de asepsia y antisepsia.
- No se recomienda su colocación en mujeres con varios compañeros sexuales y expuestas a infecciones de transmisión sexual, por el riesgo de que desarrollen enfermedad pélvica inflamatoria. Debe obtenerse el consentimiento informado, firmado por la usuaria.

### *Conducta a seguir en caso de presentarse efectos colaterales*

Las usuarias que refieran efectos colaterales deben recibir consejería adicional, y deben enfatizarse las características y consecuencias del método. Los efectos colaterales deben ser atendidos con prontitud. Si las molestias persisten más allá de 60 días, se considerará la posibili-

dad de reemplazar el DIU y, si aún persistieran, éste debe ser retirado y debe seleccionarse otro método. En mujeres con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, se retirará el DIU por el riesgo de presentarse enfermedad pélvica inflamatoria. Una complicación inmediata que puede presentarse como accidente durante la inserción del DIU es la perforación uterina en cuyo caso la usuaria será enviada de inmediato a la unidad hospitalaria correspondiente, para su atención adecuada.

Invariablemente se asegurará la toma de muestra para citología cervico-vaginal (Papanicolaou), de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana correspondiente.

### **Oclusión tubaria bilateral**

En cuanto al momento de la realización de este procedimiento, diremos que puede llevarse a cabo en: intervalo intergenésico, posparto, transcesárea y posaborto. Se recomendará anestesia local o más sedación en el posparto, posaborto e intervalo intergenésico.

Las técnicas utilizadas pueden ser:

- Técnicas de Pomeroy, Parkland, Uchida o Irving.
- Salpingectomía y ligadura del borde proximal.
- Salpingotomía y ligadura del borde distal (fimbriectomía).
- Mecánica: por aplicación de anillos de Yoon o electrofulguración
- Se debe recomendar como procedimiento de elección, minilaparotomía con la técnica de Pomeroy modificada.
- En todos los casos debe realizarse el procedimiento, siguiendo las normas y técnicas quirúrgicas recomendadas por las instituciones del Sistema Nacional de Salud.
- Hay un método llamado sistema intratubario Essure, que consta de una espiral autoexpandible de aleación de níquel-titanio (nitinol) que en su interior contiene fibras de polietileno tereftalo-dacron (PET), que mide 4 cm de longitud y 0.8 mm de diámetro, y se expande hasta 1.5-2 mm luego de ser liberado del

sistema de inserción. Las fibras de dacrón inducen un proceso de fibrosis tisular que, al cabo de 3 meses, ocluye las trompas de Falopio. Esta inserción se realiza durante la primera fase del ciclo y la inserción de los dispositivos Essure se lleva a cabo en la consulta de histeroscopia de manera ambulatoria, sin anestesia local o general, pero previa medicación con 600 mg de ibuprofeno y 5 mg de diazepam, una hora antes de la aplicación, con la ayuda del histeroscopio; al encontrar los oviductos se aplica el referido dispositivo Essure. Se sugiere solicitar histerosalpingografía de rutina como recomienda la FDA para confirmar la oclusión tubaria.

Por ser de carácter permanente, este método requiere en particular de:

- Un proceso amplio de consejería previa a su realización.
- Firma o huella digital de la usuaria o el usuario o de su representante legal, en el formato "Autorización Quirúrgica Voluntaria y consentimiento informado".
- Valoración del riesgo quirúrgico y, cuando proceda, del riesgo anestésico.
- La oclusión tubaria bilateral debe efectuarse por personal médico debidamente capacitado para su realización.
- El procedimiento se efectuará en cualquier día del ciclo menstrual, cuando se esté razonablemente seguro de que no existe embarazo.
- El procedimiento puede manejarse como cirugía de corta estancia, en el puerperio de bajo riesgo, en el posaborto y en el intervalo intergenésico.
- El procedimiento debe realizarse bajo las normas quirúrgicas y de esterilización establecidas.
- Siempre que se cumplan las indicaciones para seleccionar el método, la edad y paridad de la mujer no serán factores para restringir el acceso al método.

## Vasectomía

Por ser de carácter permanente, este método en particular requiere de un proceso amplio de consejería, previo a su realización (consentimiento informado):

- Firma o huella digital del usuario, o de su representante legal, en el formato “Autorización quirúrgica voluntaria”.
- El procedimiento debe ser realizado por personal médico debidamente capacitado.
- El procedimiento puede manejarse como cirugía ambulatoria, en unidades de primer nivel de atención.
- El procedimiento se realizará bajo las normas quirúrgicas y de esterilización establecidas, y con anestesia local.
- Siempre que se cumplan las indicaciones para seleccionar el método, la edad y la fecundidad no serán factores para restringir el acceso al método.

### *Duración de la protección anticonceptiva*

Este método anticonceptivo es permanente. El aceptante debe estar consciente de esta característica, antes de la realización del procedimiento. La vasectomía no es efectiva en forma inmediata; pueden encontrarse espermatozoides hasta las siguientes 25 eyaculaciones o hasta tres meses después del procedimiento.

## Métodos de barrera y espermicidas

### *Métodos de barrera*

Condón masculino. Los condones se proporcionarán en unidades de atención médica, durante programas de distribución comunitaria y

de mercadeo social, o mediante adquisición libre en farmacias u otros establecimientos comerciales.

**Condón femenino.** La mujer debe estar familiarizada con el uso del condón femenino. Es importante que lea cuidadosamente las instrucciones para su colocación antes de intentar su uso en un coito. Para la colocación, la mujer deberá estar en una posición cómoda, puede ser sentada o acostada con las rodillas separadas o parada apoyando un pie sobre un objeto a una altura aproximada de 60 centímetros. La usuaria debe asegurarse de que el anillo interno del condón quede colocado por detrás del hueso púbico a una profundidad de aproximadamente 5 cm del introito vaginal. El extremo abierto del condón debe quedar por fuera de la vagina cubriendo los genitales externos.

**Espemicidas.** Se aplican dentro de la vagina, de 5 a 20 minutos antes de cada coito. Si pasa más de una hora antes de tener otra relación coital se debe aplicar una segunda dosis del espermicida, ya sea en crema o en espuma. Si es una tableta o supositorio se introduce lo más profundo que se pueda en la vagina. Se debe explicar a las usuarias la necesidad de respetar el tiempo de espera antes del coito, a partir de la aplicación vaginal, así como evitar el aseo poscoito en forma inmediata, con el fin de lograr el efecto anticonceptivo de los espermicidas.

**Diafragma.** Antes de insertarlo, se debe revisar para comprobar que se encuentra en buen estado, que no tenga agujeros ni rasgaduras. Aplicar jalea, crema o espermicida en la parte interior y el borde del diafragma, ya que con esto aumentará la efectividad de protección. Puede insertarse hasta 6 horas antes del coito, y se puede dejar hasta 24 horas después. Es necesario aplicar espermicida en cada coito. Se debe lavar con agua y jabón después de usarlo, secarlo y guardarlo en un lugar fresco, seco y oscuro.

### **Métodos tradicionales, naturales o de abstinencia periódica**

El uso de estos métodos se basa en la serie de eventos fisiológicos que ocurren durante el ciclo menstrual normal. La efectividad anticonceptiva depende de la capacidad de la mujer para identificar los signos

y síntomas asociados con el periodo fértil. La capacitación para estos métodos dura de tres a seis ciclos (meses) y requiere de la abstinencia sexual durante los días del ciclo menstrual donde la probabilidad de embarazo es mayor. Típicamente se proscribe el coito entre 35% a 50% de los días de un ciclo menstrual.

### *Método de la Lactancia y Amenorrea (MELA)*

En situaciones donde se afecta la lactancia materna, puede resultar afectada también la duración de la amenorrea, haciéndola menos útil como método de planificación familiar. Se incluyen situaciones como la hepatitis viral activa, las lesiones sifilíticas abiertas y el VIH. En mujeres con alto riesgo de contraer VIH, o que sean VIH positivas, o que tienen sida, y el lactante está en una situación de alto riesgo de mortalidad, se les deberá aconsejar amamantar, independientemente de su condición de VIH. Cuando el riesgo de mortalidad infantil es bajo, se aconsejará a las mujeres usar un método alternativo de alimentación del lactante. Hay condiciones del recién nacido que afectan la lactancia materna, por ejemplo: deformidades congénitas de la boca –incluido el paladar hendido–, bajo peso al nacimiento o prematurez, y algunos trastornos congénitos del metabolismo.

### **Aborto médico**

El aborto medicamentoso es un proceso que puede tomar horas, días o semanas. Esto contrasta con la aspiración o legrado uterino, los cuales se realizan en una sola sesión y toman pocos minutos. Generalmente, la primera señal de un posible embarazo que percibe una mujer es la ausencia de su periodo menstrual. Las pruebas de embarazo pueden adquirirse en cualquier farmacia para confirmar la gestación. La interrupción con medicamentos, como tratamiento ambulatorio, puede realizarse en mujeres desde el mismo momento en que la prueba de embarazo es positiva hasta una edad gestacional de menos de 7 a 9 semanas

(49 a 63 días), según el esquema seleccionado. Las semanas se cuentan a partir del primer día de la fecha de la última menstruación (FUM).

Existen dos métodos, uno a base de mifepristona y otro a base de metotrexato. Ambos incluyen la administración adicional de misoprostol. Y existe un tercer método, a base de misoprostol únicamente.

La eficacia del régimen de mifepristona + misoprostol para interrumpir el embarazo es alta, mayor de 95% de efectividad. Actualmente, son dos los regímenes de mifepristona + misoprostol que más se han estudiado. El régimen "estándar" es el aprobado por la FDA para la interrupción del embarazo menor de 49 días –7 semanas– de amenorrea. El otro régimen es el denominado "basado en evidencias", para interrumpir embarazos de menos de 63 días –9 semanas–; ambos regímenes son eficaces y confiables y representan una opción para la paciente.

El régimen basado en evidencia es más económico y da mejores resultados; este se administra de la siguiente forma: en el día 1 la mujer recibe e ingiere, en la unidad de salud, una dosis única de mifepristona de 200 mg (una tableta). Ese mismo día, se hace entrega a la mujer de la dosis de misoprostol de 800 mg (4 tabletas). El misoprostol se administra vía oral 800 mg, al tercer día, en la casa o en la clínica. Dependerá, en gran parte, de la preferencia de la mujer. Hay mujeres que prefieren la privacidad del hogar, mientras otras podrían necesitar el apoyo médico. Menos de 5% de ellas expulsará el contenido de la cavidad uterina antes de la aplicación del misoprostol. Entre el día 4 y el día 14, la mujer regresa a la unidad de salud para una consulta de seguimiento y se detalla más adelante.

La eficacia de este régimen es de aproximadamente 95% para embarazos menores de 9 semanas –63 días–. Comparado con otro régimen a base de metotrexato, este es más rápido, pero con efectos secundarios severos. De 60% a 80% de las mujeres abortará dentro de las 4 horas siguientes a la administración de misoprostol. Hasta 90% de mujeres logrará abortar dentro de los siguientes 2 días, y aproximadamente 5% abortará antes de la visita de control.

La contraindicación del régimen de mifepristona + misoprostol es que no debe iniciarse si algunas de estas condiciones no fue descartada por completo durante la realización de la historia clínica y de un examen

físico minucioso. La mifepristona no resuelve el embarazo ectópico. En caso de DIU, se debe retirar el dispositivo antes del inicio del tratamiento. Si hay alguna contraindicación se deberá practicar aspiración o legrado.

Las condiciones que requieren vigilancia estrecha y cautela son: hemoglobina menor de 10 g/dl, enfermedades cardiovasculares, inmunosupresión, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, insuficiencia respiratoria, diabetes, lactancia materna, mujeres menores de 18 años o mayores de 35, fumadoras de más de 10 cigarrillos diarios. Las contraindicaciones absolutas son: alergia a la mifepristona o a prostaglandinas, embarazo ectópico, insuficiencia suprarrenal crónica, porfirias, presencia de DIU (debe ser retirado antes), terapia con anticoagulantes, terapia con corticoides, enfermedad inflamatoria del intestino, epilepsia.

Lo anterior sobre el aborto médico se apunta con fines didácticos y académicos, ya que en la legislación veracruzana no está contemplado el aborto criminal, pero en otra entidad del país sí está legalmente autorizado y es menester en este libro enterar de la existencia de estos regímenes.

## Bibliografía

- ABBAY, B. B., M. Rahman, Radeki-Breitkopf. "Effects of Depot Medroxyprogesterone Acetate y 20-Microgram Oral Contraceptives on Bone Mineral Density." *Obstetrics Gynecol.* 2008, pp. 778-800.
- CREMER, M., E. Holland y B. Adams. "Adolescent Comprehension of Emergency Contraception in New York City", *Obstetrics Gynecol.* 2009, pp. 840-844.
- RESOLUCION por la que se modifica la Norma Oficial Mexicana NOM-005-SSA2-1993, de los servicios de planificación familiar, 2004.
- RODRÍGUEZ-MIÑÓN, P. y cols. "Anticoncepción definitiva con Essure: experiencia unicéntrica de 517 rocedimientos", *Ginecol Obstet Mex.* 83, 2015, pp. 16-22.
- WEAVER, A. M., E. Raymond y L. Baecher. "Attitude and Behavior Effects in a Randomized Trial of Increased Acces to Emergency Contraception", *Obstetrics Gynecol.* 2009, pp. 107-116.

### 33. TUBERCULOSIS PELVIGENITAL

Jorge Olivares Nowak<sup>11</sup>

Esta patología es producida por el *Mycobacterium tuberculosis*, que es un bacilo aerobio obligado, con un ciclo de replicación de 17 a 24 horas y se caracteriza por su tinción ácida; su vía de diseminación es hematogena principalmente, pero también se disemina por vía linfática o por contigüidad. La tuberculosis pelvigenital primaria es sumamente rara. En la inmensa mayoría de los casos es secundaria a un foco primario extragenital; en 80% a 85% de los casos es secundaria a una tuberculosis pulmonar; el resto es secundaria a una tuberculosis renal, intestinal, ósea o articular.

#### Patogenia

Una vez colonizado el aparato genital, se forman granulomas que contiene bacilos tuberculosos viables; a continuación se inicia un mecanismo de hipersensibilidad tuberculosa, por lo que los granulomas se tornan clínicamente “silenciosos” por un periodo de 1 a 10 años, antes de que se reactive la infección. En 90% a 100% de los casos, son afectadas las trompas de manera bilateral; el endometrio lo es en 50% a 60% de los casos. Menos frecuente es la infección en cérvix y vagina.

---

<sup>11</sup> Jorge Olivares Nowak es profesor de ginecología de la Facultad de Medicina-Xalapa (UV) y gineco-obstetra del Centro Estatal de Cancerología Dr. Miguel Dorantes Mesa (SESVER).

## Patología

Cuando el bacilo infecta al huésped, la reacción inicial es un exudado inflamatorio de polimorfonucleares, los cuales son substituidos dentro de las 48 horas siguientes por células mononucleares, que son el sitio de replicación del bacilo. Conforme se desarrolla la inmunidad celular, se destruyen los bacilos y aparece necrosis por caseificación. Posteriormente, al reactivarse la infección, se forman lesiones granulomatosas proliferativas, con necrosis caseosa central, rodeadas por capas concéntricas de células gigantes, células epiteliales, monocitos y linfocitos. Microscópicamente, la tuberculosis tubaria es de aspecto variable, puede aparecer de forma normal o edematosa, semejando una salpingitis crónica. En ocasiones, en la superficie peritoneal de las trompas aparecen múltiples tubérculos, que al corte contienen material caseoso. Microscópicamente, en el espesor de la pared tubaria aparecen granulomas con un intenso infiltrado inflamatorio crónico, con necrosis caseosa en estadios más avanzados, y la mucosa presenta un patrón hiperplásico y adenomatoso, con una compleja red de papilas fusionadas que pueden confundirse con un adenocarcinoma.

En la tuberculosis endometrial, macroscópicamente puede no haber datos importantes, pero en ocasiones pueden observarse lesiones ulcerativas, granulosas o fungiformes, o bien, adherencias intrauterinas. Microscópicamente, la lesión clásica de la tuberculosis endometrial es el granuloma no caseoso, formado por células epiteliales, células gigantes de Langhans (células epiteliales poligonales gigantes) y linfocitos.

## Cuadro clínico

Los síntomas generalizados, si es que existen, son leves, pero la paciente puede referir pérdida de peso, fatiga y tendencia a la febrícula nocturna. El síntoma inicial más frecuente es la esterilidad; el segundo más frecuente es el dolor abdomino-pélvico, que es crónico y poco intenso, aunque puede presentarse como una enfermedad pélvica inflamatoria

(EPI) aguda; y el tercero más frecuente es algún tipo de hemorragia uterina anormal en diversas modalidades, tales como menorragia, menometrorragia, oligomenorrea, hemorragia intermenstrual o hemorragia posmenopáusica.

Otros síntomas menos frecuentes son: amenorrea, secreción vaginal, tumefacción abdominal, relajación pélvica (trastornos de la estática pélvica) y síntomas producidos por la formación de fístulas (útero-vesicales, salpingo-intestinales y salpingo-parietales).

### **Exploración física**

Los síntomas no corresponden a los datos exploratorios: a la palpación bimanual del útero se detecta tumoración anexial o fijación de las estructuras pélvicas. Los tumores son de tamaño variable y pueden deberse a engrosamiento y tumefacción de las trompas, a un piosalpinx o a una conglomeración de las estructuras pélvicas por adherencias o por abscesos tubo-ováricos, las cuales son menos dolorosas que las causadas por una infección bacteriana aguda (EPI).

En ocasiones se puede observar distensión abdominal, la cual puede ser leve o moderada, que en la gran mayoría de los casos es secundaria a la presencia de ascitis por infección peritoneal (peritonitis tuberculosa), y debido a esto, en ocasiones puede observarse descenso uterino promovido por el aumento de la presión intraabdominal ejercida por la ascitis.

### **Diagnóstico**

El diagnóstico clínico es muy difícil, y en ocasiones imposible, ya que solo es de sospecha, en especial en pacientes con esterilidad, y el diagnóstico de certeza se obtiene cuando se logra identificar al *Mycobacterium tuberculosis* en las secreciones cervicales, en la sangre menstrual o en el líquido peritoneal, mediante:

- a) Coloración con método de Ziehl-Nielsen
- b) Inoculación al cobayo (no se realiza en nuestro medio)
- c) Cultivo de sangre menstrual, la cual se obtiene por aspirado del conducto cervical en el segundo día de la menstruación.
- d) Reacción tuberculínica: Por vía intracutánea se aplica 0.1 ml de DPP-tuberculina (5U de tuberculina) y se busca la presencia de induración 48 a 72 horas después. Si la induración es igual o mayor a 5 mm se considera positiva, lo que solo indica la presencia de infección previa, y no una infección activa en ese momento.
- e) Biopsia de endometrio: Esta se realiza básicamente cuando la paciente es estudiada por esterilidad, por lo que el diagnóstico de tuberculosis endometrial es una sorpresa, ya que si se sospecha de la enfermedad, requiere estudio de toda la cavidad uterina (legrado).
- f) Legrado uterino instrumental (biopsia): Se realiza cuando se sospecha de una tuberculosis endometrial y la exploración no revela lesiones anexiales, y en caso de existir estas, el legrado se realiza en ausencia de hipertermia y sin presencia de actividad tuberculosa (sin leucocitosis y linfocitosis, con velocidad de sedimentación globular normal).
- g) Placa de abdomen: No revela datos patognomónicos de la patología, pero sí de sospecha, como calcificaciones de ganglios pélvicos y abdominales, que son secuelas de una tuberculosis pélvica cicatrizada.
- h) Ultrasonido pélvico: Este revela tumoraciones anexiales bilaterales, predominantemente sólidas, con pequeñas calcificaciones diseminadas que sugieren una probable tuberculosis.
- i) Histerosalpingografía: Con este estudio se observan las anomalías radiológicas más frecuentes de la tuberculosis, como las trompas rígidas, infiltración del medio de contraste al miometrio, hidrosalpinx, cavidad uterina deformada con sinequias y calcificaciones ganglionares. La realización de este estudio está contraindicado ante una enfermedad activa.

## Tratamiento

El tratamiento de la tuberculosis pelvigenital es médico, y como último recurso y ante ciertas circunstancias se lleva a cabo el tratamiento quirúrgico.

### *Tratamiento médico*

El tratamiento médico de la tuberculosis pelvigenital es el mismo que se emplea para los casos de una tuberculosis pulmonar. Según la Norma Oficial Mexicana, es como sigue:

El tratamiento se prescribe por el personal médico. Se distingue en primario acortado y retratamiento y se administra sea cual sea la localización de la enfermedad. Los tratamientos deben ser estrictamente supervisados (por personal de salud o personal comunitario capacitado por personal de salud), ya que la supervisión respecto a la ingestión de fármacos es el único procedimiento que ofrece completa seguridad y asegura la curación.

Los fármacos que se utilizan en el tratamiento primario acortado de la tuberculosis, son: Isoniacida (H), Rifampicina (R), Pirazinamida (Z), Estreptomina (S) y Etambutol (E), cuyas presentaciones, dosis y reacciones adversas se señalan en la tabla 1.

Deben seguirse las siguientes indicaciones:

- 3 veces por semana, según la tabla de referencia
- Enfermos con menos de 50 kg de peso y mayores de 50 años: la mitad de la dosis
- No utilizar durante el embarazo
- No usarlo en niñas y niños menores de 8 años
- Combinación fija: clave 2414 gragea RHZ (R 150 mg, H 75 mg y Z 400 mg) y clave 2415 cápsula HR (H 200 mg y R 150 mg); en niñas y niños se debe administrar fármacos en presentación separada, de acuerdo con las dosis indicadas en la tabla 1.

**Tabla 1.** Fármacos antituberculosos

Fármacos	Clave	Presentación	Dosis diaria			Dosis intermitentes (a)		Reacciones adversas
			Niños mg/kg peso	Adultos mg/kg peso	Dosis máxima/día	Niños mg/kg	Adultos dosis total máxima	
Isoniacida (H)	2404	Comp. 100 mg	10-15 mg	5-10 mg	300 mg	15-20 mg	600-800 mg	Neuropatía periférica Hepatitis
Rifampicina (R)	2409 2410	Caps. 300 m Jarabe 100 mg x 5 ml	15 mg	10 mg	600 mg	15-20 mg	600 mg	Hepatitis Hipersensibilidad Interacciones medicamentosas
Pirazinamida (Z)	2413	Comp. 500 mg	25-30 mg	20-30 mg	1.5-2 g	50 mg	2.5 g	Gota Hepatitis
Estreptomicina (S) (b) (c)	2403	Fco. mp. 1 g	20-30 mg	15 mg	1 g	18 mg	1 g	Vértigo Hipoacusia Dermatosis
Etambutol (E) (d)	2405	Comp. 400 mg	20-30 mg	15-25 mg	1200 mg	50 mg	2400 mg	Alteración de la visión

- La dosis en niñas y niños, diaria o intermitente, no debe exceder a la del adulto.
- El tratamiento primario acordado estrictamente supervisado (TAES) de la tuberculosis incluye los siguientes fármacos: isoniacida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) y etambutol (E); se instituye a todo caso nuevo que nunca ha recibido tratamiento y al que lo reanuda posterior al primer abandono.
- El esquema de tratamiento primario acordado se debe administrar aproximadamente durante 25 semanas, hasta completar 105 dosis, dividido en dos etapas: fase intensiva, 60 dosis (diario de lunes a sábado con HRZE); y fase de sostén, 45 dosis (intermitente,

3 veces a la semana, con HR), con fármacos en combinación fija y etambutol separado, o separados si el paciente pesa menos de 50 kg, según se indica en la tabla 2 y en la 3.

**Tabla 2.** Tratamiento primario acortado estrictamente supervisado

---

*Fase intensiva: diario, de lunes a sábado, hasta completar 60 dosis. Administración en una toma*

---

Fármacos	Separados (dosis)	Combinación fija clave 2414 (presentación) 4 grageas de:
Rifampicina	600 mg	150 mg
Isoniacida	300 mg	75 mg
Pirazinamida	1 500 mg a 2 000 mg	400 mg
Etambutol (a)	1 200 mg	Clave 2405 (presentación) 3 tabletas de: 400 mg

---

**Tabla 3.** Tratamiento primario acortado estrictamente supervisado

---

*Fase de sostén: intermitente, tres veces por semana, lunes, miércoles y viernes, hasta completar 45 dosis. Administración en una toma*

---

Fármacos	Separados (dosis)	Combinación fija clave 2415 (presentación) 4 cápsulas de:
Isoniacida	800 mg	200 mg
Rifampicina	600 mg	150 mg

---

Las indicaciones del caso son las siguientes:

- En personas que pesen menos de 50 kg las dosis serán por kilogramo de peso y con fármacos en presentación separada, como se indica en la tabla xxxi.1.
- Usar sólo en mayores de 8 años. Puede ser reemplazado por estreptomina, en dosis como se indica en la tabla xxxi.1.
- El tratamiento primario acortado, debe ser estrictamente supervisado, ajustándose a las especificaciones siguientes:
  - Mantener el esquema primario, con la combinación fija de fármacos más etambutol.
  - El personal de salud o persona capacitada debe vigilar la administración y deglución regular del tratamiento, según las dosis establecidas.

La tuberculosis pelvigenital se considera curada después de 3 años libres de enfermedad activa, durante los cuales la paciente requiere controles cada 2, 3 o 6 meses.

### **Tratamiento quirúrgico**

Se lleva a cabo una histerectomía total abdominal más salpingooforectomía bilateral (HTA+SOB). Para su indicación se deben tener en cuenta: antecedentes evolutivos del proceso, edad de la paciente, capacidad funcional de los órganos afectados y el resultado del tratamiento médico.

La cirugía se indica en las siguientes circunstancias:

- a) Que no exista otro foco tuberculoso extragenital
- b) En el piosalpinx tuberculoso
- c) Tuberculosis pelvigenital con hemorragia uterina anormal que no responde al tratamiento médico
- d) Falla en el tratamiento médico

## Bibliografía

- BONILLA-Musoles, F. y A. Pellicer. *Obstetricia y ginecología básicas*. 1a ed., Editorial Médica Panamericana, España, 2008.
- FAROS SOPER, E. D. *Enfermedades infecciosas de la mujer*. 1a ed., McGraw-Hill/ Interamericana Editores, México, 2006.
- MODIFICACIÓN A LA NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-006-SSA2-1993, para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud.
- GRACES, J. P. *Patología ginecológica. Bases para el diagnóstico*. 1a ed., MASSON, España, 2003.
- TAPIA, C. R. *Manual de salud pública*. 2a ed., Intersistemas Editores, México, 2006.



## IV. Ginecología oncológica



## 34. DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL CÁNCER GINECOLÓGICO

El INEGI reportó, durante 2010, que en México, de cada 100 mujeres de 20 años y más con tumores malignos, 24 tienen cáncer de mama. Las principales causas de muerte por tumores malignos en mujeres de 20 y más años en 2011 son por cáncer de mama (13.8%) y cervicouterino (10.4%). En México, durante 2010, del total de egresos hospitalarios por tumores, 56% son debidos a tumores malignos. La magnitud de las defunciones por tumores malignos entre la población de 20 años y más es mayor conforme avanza la edad. La tasa de mortalidad observada se incrementa de forma importante a partir de los 50 años, y es más alta para la población de 80 y más años; es decir, mientras en 2011, nueve de cada 100 000 adultos de 20 a 29 años fallecen a consecuencia de algún tumor maligno, se incrementa hasta 878 en cada 100 000 adultos de 80 años y más. Las mujeres reportan tasas más altas que los varones en los grupos que van de los 30 a los 64 años de edad, y los hombres en el de 20 a 29 años y de los 65 años y más.

### **Estadísticas de cáncer en Veracruz**

De acuerdo con las estadísticas hospitalarias (2006-2010) del Instituto Estatal de Cancerología Dr. Miguel Dorantes Mesa, de la ciudad de Xalapa, Veracruz, el número total de consultas (primera vez y subsecuentes) ofrecidas durante ese periodo fue de 190 864 pacientes, con un incremento de consultas durante este periodo de 16.7%; a mujeres correspondió 65.3%, y 34.7% a hombres. Por cada consulta de primera vez, se brindaron 3.7 sub-

secuentes. El grupo etario más frecuente fue de 30-49 años; en segundo lugar se encuentran las pacientes de más de 60 años, seguidas de cerca por el grupo de 50-59 años. Según el orden de frecuencia de las enfermedades consultadas, la situación es como sigue: en mujeres predomina el cáncer de cuello uterino, mama, leucemia, linfomas, cáncer de ovario y endometrio. Más de 70 % de casos acudieron a la institución cuando la enfermedad era avanzada (estadios III y IV). Finalmente, el número de defunciones ocurridas durante el quinquenio evaluado es de 397, con una mortalidad bruta de 3.17%. Parecen pocas las defunciones que se presentaron en ese lapso de tiempo, pero debemos apuntar que la mayoría de casos avanzados causan alta voluntaria y fallecen en su domicilio, cuando ya no se puede ofrecer una alternativa terapéutica a la paciente.

### **Neoplasia maligna**

Cuando un grupo de células se multiplica en forma descoordinada y constante, con peligro para la vida de la mujer que lo padece, se está desarrollando un cáncer que puede estar ubicado en cualquiera de los tejidos que forman los distintos órganos que conforman el aparato genital femenino. El descubrimiento de esta enfermedad en sus etapas iniciales de formación y desarrollo constituye el diagnóstico precoz del cáncer. En la actualidad los tumores malignos ginecológicos son padecimientos que presentan importantes desafíos para el presente ciclo en la oncología moderna, ya que constituyen una de las principales causas de morbi-mortalidad a nivel mundial.

Los procesos oncológicos del aparato genital femenino se originan en el epitelio escamoso (carcinomas) y frecuentemente están limitados por una membrana basal (carcinoma *in situ*) o infiltrados más allá de ésta, en cuyo caso se denomina cáncer invasor. Los adenocarcinomas, derivados del epitelio glandular y de las neoplasias mesenquimatosas, se llaman sarcomas, y tienen un alto potencial maligno, pero son de baja frecuencia.

La detección oportuna del cáncer (DOC), acompañada del tratamiento adecuado, es hoy la forma más eficaz para luchar contra este padeci-

miento, y depende básicamente de la oportunidad del diagnóstico con un método de detección sensible, específico y barato, del tipo de tejido donde se desarrolla la neoplasia, de la accesibilidad del órgano para la detección, del tiempo de evolución del cáncer, de la infraestructura instalada disponible para el diagnóstico y de la confianza del seguimiento de pacientes.

Por lo anterior, el médico tratará de diagnosticar intencionalmente los distintos cánceres ginecológicos de una manera precoz, para implementar un tratamiento oportuno y retirar o modificar los factores de riesgo que sean la causa probable de estos padecimientos o, en el mejor de los casos, hacer la prevención con base en los factores etológicos probables en el desarrollo de una futura neoplasia ginecológica (véase el cuadro 1.)

**Cuadro 1.** Métodos diagnósticos más utilizados

<i>Sitio del cáncer</i>	<i>Sospecha diagnóstica</i>	<i>Diagnóstico de certeza</i>	<i>Otros</i>
Cuello uterino	Citología Citología en Base Líquida Colposcopia	Biopsia	Cervicografía Tipificación de virus
Endometrio	Citología Ultrasonografía Histeroscopia	Legrado biopsia Aspiración Manual Endouterina	Lavado endometrial Citología cervico-vaginal
Ovario	Ultrasonografía CA 125 Citología de ascitis	Laparotomía para toma de biopsia	Exploración ginecológica
Vulva	Vulvoscofia Citomorfología celular	Biopsia	
Vagina	Citología Colposcopia	Biopsia	Tipificación de virus

## Diagnóstico del cáncer de cuello uterino

### *Clínica*

Este tipo de cáncer es asintomático en sus etapas iniciales de precursores como las Displasias leve, moderada, severa y carcinoma *in situ* y sus equivalencias a la Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) y, última-mente, a la Lesión Intraepitelial Escamosa (LIE) en la clasificación de Bethesda.

Los factores considerados como de alto riesgos son: mujeres del grupo de 25 a 64 años de edad, el inicio precoz de las relaciones sexuales (antes de los 18 años), la promiscuidad y las infecciones virales (virus del papiloma humano, virus del herpes simple-2, virus de la inmunodeficiencia humana), antecedentes de enfermedades de transmisión sexual, deficiencia de folatos y vitaminas A, C, y E y nunca haberse practicado la citología. La asociación entre displasia y tabaquismo es débil, y podría, en parte, deberse a la relación con la infección del virus del papiloma humano en fumadoras.

### *Citología*

La citología es el método de elección para la detección oportuna del cáncer del cuello uterino. Debe ser realizada a toda mujer que ha iniciado sus relaciones sexuales, o a los 25 años de edad. La periodicidad es de cada tres años en aquellas mujeres con dos citologías previas anuales consecutivas, con resultado negativo a infección por el virus del papiloma humano (VPH), displasia o cáncer *in situ*. Las mujeres con los problemas anteriores deberán tener un seguimiento en Clínicas de Displasias y, cuando sean dadas de alta, seguirán bajo control anual. Las pacientes con citologías positivas a procesos inflamatorios inespecíficos deberán continuar con exámenes anuales hasta que se obtengan dos resultados negativos consecutivos y, después, continuarán cada tres años. Es el método más eficaz, sencillo y económico para lograr una DOC. Si es posible debemos realizarla conjuntamente con la colposcopia.

### *Colposcopia*

Se debe realizar a toda mujer con resultado citológico anormal (virus del papiloma humano, displasia, cáncer *in situ*), en forma simple o, mejor, ampliada; tras la aplicación de ácido acético y/o lugol, permite localizar las zonas sospechosas del cuello que deben ser biopsiadas. Su asociación sistemática a la citología aumenta la eficacia de ambas técnicas.

### *Biopsia*

Es el método de certeza que da la seguridad diagnóstica. Se puede efectuar bajo visión directa del cuello uterino o con control colposcópico para realizarla ante toda imagen atípica o sospechosa. Ante la discrepancia entre el diagnóstico histológico y citológico o cuando no se visualiza toda la lesión por colposcopia, la conización con bisturí frío o el asa de electrodiatermia es obligada para tipificar el grado de la lesión, y siempre antes de tomar una decisión terapéutica quirúrgica.

### *Otras técnicas*

Una es la tipificación del VPH, que permite diferenciar el DNA mayoritario de los virus, de los cuales hay hasta el momento más de 120 tipos. El procedimiento de tipificación con mayor sensibilidad es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Hoy en día los centros para el control de enfermedades en Estados Unidos recomiendan que el tipaje del DNA del VPH no se utilice en el manejo clínico; sin embargo, puede ser de utilidad en las citologías anormales de repetición para VPH.

## Diagnóstico del cáncer de endometrio

### *Clínica*

El cáncer de endometrio se considera una enfermedad que afecta en mayor proporción a la mujer posmenopáusica, pero cada vez se diagnostican más casos en mujeres menores de 40 años de edad (5%), pero en estadios tempranos, lo que favorece su pronóstico. En sus etapas iniciales y de precursores (hiperplasias) produce pérdida hemática uterina en 83% a 95% de los casos. Por ello conviene distinguir la detección de mujeres asintomáticas y el diagnóstico de la patología endometrial en mujeres que presentan metrorragias, sobre todo en las posmenopáusicas. Los factores de riesgo son los mismos para la hiperplasia y el cáncer endometrial, y tienen en común la estimulación del endometrio por estrógenos, sin el antagonismo de la progesterona, que normalmente es producida en la segunda mitad del ciclo menstrual, inhibiendo la síntesis de los receptores de estrógenos en el endometrio; por esta razón disminuye el riesgo de hiperplasia. La obesidad, poloquistosis ovárica, terapia hormonal de reemplazo, tumores de ovario productores de estrógenos y nuliparidad son otros factores que debemos tener en cuenta.

El estudio anatomopatológico del endometrio se debe realizar a toda paciente que presenta sangrado uterino anormal después de los 40 años de edad, a enfermas con factores de alto riesgo y a aquellas con el antecedente de uso de terapia hormonal de reemplazo (THR) a base de estrógenos no contrarrestados o que usan de continuo el tamoxifen. Es un diagnóstico de certeza y la muestra endometrial se toma con legrado uterino biopsia fraccionado o a través de la aspiración manual endouterina. La biopsia por cánula de Randall o Novak tiene mayor porcentaje de fallas diagnósticas y se utiliza con mayor frecuencia como complemento del estudio endometrial en la esterilidad.

### *Citología endometrial*

La citología endometrial no es tan eficaz como el muestreo directo del endometrio (biopsia), pero se debería de aplicar como método de detección selectivo en pacientes asintomáticas (perimenopáusicas, menopáusicas y posmenopáusicas) con factores de riesgo ya que, correctamente realizada, tanto en la toma como en la lectura-interpretación, es un método útil, sobre todo en los casos de control de pacientes con tratamiento hormonal sustitutivo.

### *Citología cérvico-vaginal*

La presencia de células endometriales en la triple toma (exocérvix, endocérvix y fondo de saco) cervico-vaginal nos obliga a un estudio más profundo en este tipo de enfermas, pues si bien es cierto que no todos los casos de enfermedad endometrial descaman células a través del cuello uterino, cuando lo hacen, podemos tener una seguridad diagnóstica de 75% de patología endometrial.

### *Ultrasonografía*

Es aconsejable realizar la ecografía, de preferencia transvaginal, como parte de la búsqueda intencionada de neoplasias del tracto genital y en aquellas pacientes con sangrado uterino anormal, peri o posmenopáusicas, con factores de riesgo y THR, ya que un grosor endometrial superior a los 4 mm conduce de inmediato a la biopsia.

### *Histeroscopia*

En nuestro medio es poco utilizada, pero se debe establecer como método complementario en todas las mujeres peri y posmenopáusicas con células endometriales anormales en una citología cérvico-vaginal,

como procedimiento de apoyo para realizar una biopsia endometrial dirigida, y como ayuda para el diagnóstico diferencial con otras lesiones productoras de metrorragias.

### **Diagnóstico del cáncer de vulva**

El diagnóstico precoz de esta neoplasia se basa en la biopsia de toda lesión roja, blanca, pigmentada, ulcerada o exofítica en la piel de la vulva. Se valorarán como factores de riesgo: la edad superior a 50 años, el prurito persistente, el intervalo menarquia-menopausia acortado (después de los 13 años y antes de los 46, respectivamente) y las infecciones víricas (HPV, HSV-2).

Otras pruebas como la vulvoscopía, citomorfología vulvar y tests tintoriales pueden servir de ayuda, pero tienen un valor relativo. La biopsia la podemos efectuar en forma ambulatoria (mediante punch y anestesia local) o en quirófano (biopsia amplia con bisturí y anestesia regional o general).

### **Diagnóstico del cáncer de vagina**

Aunque sería un caso raro en nuestra población, debemos tomar en cuenta a toda paciente tratada con histerectomía total por NIC o cáncer del cuello uterino, ya que varias investigaciones en nuestro medio revelan hasta 15% de recurrencia en vagina, por lo que se debe tener un seguimiento citológico anual. Es válido todo lo indicado para el cáncer del cuello uterino, y debe tenerse en cuenta también como factor de riesgo la exposición intraútero a la acción del dietilestilbestrol.

### **Diagnóstico del cáncer de ovario**

Hasta la fecha no se ha demostrado que alguna técnica de detección selectiva modifique significativamente la mortalidad, incluso si se es-

tudian pacientes de alto riesgo, ya que las exploraciones rutinarias de la pelvis sólo descubren un cáncer de ovario por cada 10 000 mujeres asintomáticas. No obstante se sugieren los siguientes pasos: pacientes de mediano y alto riesgo (véase el cuadro 2), dos exploraciones anuales de la pelvis efectuadas por un ginecólogo, una prueba anual basada en el antígeno CA-125 y una ecografía transvaginal con Doppler color para valorar el crecimiento anormal o aumento de la vascularidad ovárica. Sin embargo, está justificado tener un elevado índice de sospecha en todas las mujeres entre los 40 a 69 años que padecen síntomas gastrointestinales persistentes a tratamientos sin diagnóstico, para así someterlas a una detección selectiva para descartar cáncer de ovario.

**Cuadro 2.** Factores de riesgo del cáncer de ovario

<i>Alto riesgo</i>	<i>Mediano riesgo</i>	<i>Bajo riesgo</i>
Familiares con Ca ovario	Nuliparidad	Ca de mama, endometrio, colon
Más de 40 años de actividad ovular	1er embarazo después de 30 años	Enfermedades virales
Madre-hermana Ca ovario	Menopausia tardía	Dieta rica en grasas
	Exposición a talco y asbesto	

Algunos estudios han reportado que ante la presencia de una masa pélvica en mujeres mayores de 30 años, siempre debe sospecharse la presencia de una neoplasia ovárica. Para alcanzar un diagnóstico satisfactorio, se utilizan diversos mecanismos: determinación del nivel de CA125, ecografía abdominopelviana, y situación frente a la menopausia. Cada uno de ellos, tiene valor independiente para discriminar entre una masa pelviana benigna y otra maligna. Pero el uso de los tres, tratando de configurar un índice predictivo de malignidad (IPM), parece tener mayor valor que cada dato por separado.

Por la frecuencia de esta patología, resulta importante encarar la cirugía con un adecuado conocimiento preoperatorio sobre la naturaleza exacta del tumor que encontrará el cirujano. Tanto el IPM como la ecogra-

fía por sí sola, y la determinación de CA125, pueden cumplir un papel predictivo, pero el IPM ha demostrado una mayor exactitud en el diagnóstico preoperatorio que cada ítem considerado independientemente.

La sensibilidad y especificidad de CA125 resulta de 84.1% y 72.7% respectivamente, mientras que con el IPM los datos obtenidos fueron de 87.3% y 84.4%. Esto demuestra un resultado favorable al índice.

Dado que el IPM se compone de la integración de 3 datos predictivos tales como el CA125, el diagnóstico ecográfico y el estado frente a la menopausia, presenta como ventaja una disminución de los casos falsos positivos que suelen observarse con cada uno de los otros métodos predictivos usados independientemente. El índice ha sido escasamente útil para el diagnóstico de los tumores de células granulosas, ya que sobre seis casos encontrados, solamente dos presentaban un IPM superior a 200. En los casos de endometrioma y quistes inflamatorios pélvicos, el nivel de CA125 aumenta marcadamente y, por ende, también lo hace el IPM.

## Conclusión

Dado todo lo anteriormente registrado en este capítulo, expondremos las siguientes conclusiones:

*a)* Una de las funciones más importantes del médico que consulta este caso presentado por primera vez en una paciente, es dar información, orientación y consejería para disminuir o eliminar los FR para el cáncer ginecológico y mamario en lo posible y, por otro lado, sistematizar la búsqueda intencionada de estas patologías para que nunca se omita la exploración del aparato genital femenino y de la glándula mamaria, aun sin ser este el motivo de consulta, con la finalidad de mejorar el impacto que producen en el pronóstico de la enfermedad, tratando o derivando los casos sospechosos o diagnosticados a centros especializados para su tratamiento, seguimiento y rehabilitación. *b)* Para hacer una DOC, el médico debe sospechar la posibilidad diagnóstica del cáncer y prevenir un diagnóstico diferencial de la enfermedad. *c)* Hoy en día no existe prueba alguna con 100% de seguridad diagnóstica. *d)* La asociación de diversas técnicas de detección y diagnóstico va a permitir re-

ducir el número de errores que cada una conlleva cuando se utiliza aisladamente. *e)* Es importante un seguimiento adecuado de las pacientes. *f)* Siempre que sospechemos un diagnóstico por una prueba, es aconsejable sea confirmada por otra. *g)* La negatividad de una prueba no implica el abandono del caso, mientras otras mantengan la sospecha o positividad. *h)* No se debe tomar una decisión terapéutica y menos dar un diagnóstico si no es confirmado por histología. *i)* En varios aspectos, como el diagnóstico y la tipificación del virus del papiloma humano y su implicación en la génesis de las neoplasias cervicales, vulvares y vaginales, el diagnóstico precoz del carcinoma endometrial por ecografía y/o histeroscopia, el diagnóstico más temprano de los cánceres de ovario por medio de marcadores tumorales y/o ecografía están sujetos a la evolución tecnológica, al igual que el examen mastográfico en la detección de los tumores no palpables; y esto será posible en la medida que el médico disponga de estos instrumentos de invaluable apoyo diagnóstico para la identificación de estas enfermedades.

## Bibliografía

- BEREK, S. J y H. F. Neville. *Gynecologic Oncology*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2000.
- BEREK, S. J., H. F. Neville. *Gynecologic Oncology*. 3a ed., Lippincott Williams and Wilkins, Filadelfia, 2000.
- CORONEL BRIZIO, P. y P. Coronel. "Cáncer ginecológico: cómo realizar un diagnóstico precoz", *Revista Educativa para la Salud*. 59, 2003, pp. 130-139.
- CORONEL BRIZIO, P., E. Andrade Pinos, A. Staufet-Gutiérrez, C. Pestaña Fonseca y P. Hernández Hernández. "Estadísticas hospitalarias del Centro Estatal de Cancerología Dr. Miguel Dorantes Mesa, Servicios de Salud de Veracruz, 2006-2010". *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2013, pp. 60-65.
- FERNÁNDEZ DEL CASTILLO, S. C. "Cáncer genital femenino", *Ginecología*. Libro 8, Programa de Actualización Continua en Ginecología y Obstetricia, 1997-1998, Intersistemas, México, 1998.

- INEGI. *Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer. Datos nacionales*. Consultado el 9 de diciembre de 2013, disponible en: <http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/contenidos/estadisticas/2011/cancer11.asp?c=2781&ep=51>.
- LAZCANO PONCE, E., P. Alonso *et al.* "Recommendations for Cervical Cancer Screening Programs in Developing Countries. The Need for Equity and Technological Development", *Salud Pública de México*. Vol. 45 (suplemento 3), México, 2003.
- MUTCH, G. D. "Ovarian Cancer to Screen or not to Screen", *Obstet Gynecol.* 113(4), 2009, pp. 772-774.
- PATRIDGE, E., A. R. Kreimer *et al.* "Results from Our Rounds of Ovarian Cancer Screening in a Randomized Trial", *Obst and Gynecol.* 113(4), 2009, pp. 775-782.
- SECRETARÍA DE SALUD. *Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México, 1999*. Dirección General de Epidemiología, 2001.

## 35. PRINCIPIOS DE RADIOTERAPIA

*Pedro Nieto Riande*<sup>12</sup>

La radioterapia, un método de demostrada utilidad para el tratamiento del cáncer, tiene más de un siglo de existencia. Fue en noviembre de 1895 cuando Wilhelm Conrad Roentgen, después de una serie de experimentos cuidadosamente planeados y ejecutados, estuvo en la posibilidad de anunciar al mundo el descubrimiento de unos misteriosos rayos a los cuales, debido precisamente a esa naturaleza desconocida, él llamó rayos x, y que más tarde en su honor se denominarían rayos de Roentgen.

El objetivo general de la radioterapia es administrar una dosis homogénea a un volumen blanco, procurando un respeto máximo por los tejidos vecinos. La dosis homogénea se define como la administración de 100% de la dosis al volumen blanco. El volumen blanco es la suma del volumen tumoral macroscópico, del volumen tumoral microscópico y del margen alrededor de ello. El primero es lo que puede verse, tocarse o detectarse mediante estudios de imagen o una combinación de todo ello. El segundo tiene que ver con el conocimiento de la conducta biológica del tumor, ya que, localmente, no todos los tipos de cáncer se extienden en la misma forma. Al final, alrededor de ello se agrega un margen, para lograr que durante los segundos o minutos que dura el tratamiento, este volumen quede siempre dentro del

---

<sup>12</sup> Pedro Nieto Riande es profesor de oncología en la Facultad de Medicina-Xalapa (uv) y jefe de servicio de Radio-Oncología en el Centro Estatal de Cancerología Dr. Miguel Dorantes Mesa (SESVÉR).

campo terapéutico y sea radiado en forma regular. Aunado a ello, el físico agrega un pequeño margen adicional al señalado por el médico, el cual tiene como objetivo asegurar que durante el procedimiento, a pesar de los movimientos digestivos o respiratorios, el volumen no se salga del campo de tratamiento. Este margen y el margen señalado por el médico, podrán reducirse si en el servicio se cuenta con medios de fijación; cuanto más rígidos sean estos, tanto menor será el margen requerido. Si se cuenta con dichos medios y con simuladores tomográficos, sistemas de planeación conectados a los simuladores y las computadoras conectadas a los aceleradores, entonces esos márgenes se reducirán, y con ellas el riesgo de reacciones tempranas o tardías en los tejidos sanos.

En ocasiones el volumen blanco tiene que definirse después de cirugía, para lo cual será de vital importancia la información que brinde el cirujano. A veces unos clips metálicos podrán servir de guía. En otras ocasiones, el volumen se define simplemente por el conocimiento biológico de la enfermedad y, finalmente, el radiooncólogo puede ayudarse con los resultados de estudios especiales que permitirán definir con mayor precisión el volumen blanco.

De trascendental importancia es la identificación de ese volumen mediante localizadores o simuladores, trátase de equipos sencillos o de sistemas como los que se han mencionado antes. En cualquiera de los casos resulta crucial el trabajo del médico y del personal de física para delimitar en las radiografías ortogonales, o bien en los cortes tomográficos, el sitio de interés, tanto para que sea irradiado como para protegerlo. Esto asegurará que se harán los máximos esfuerzos para dirigir, mediante haces múltiples de energía variable, una dosis determinada de radiación que facilite el logro de los objetivos ya señalados.

Tradicionalmente, el tratamiento del cáncer ginecológico con radiación implica algunas combinaciones de teleterapia y braquiterapia de dosis de tasa baja. La clave del tratamiento es un balance apropiado entre estos dos elementos, encaminado a optimizar la tasa de control del tumor y las complicaciones de la terapéutica.

## La utilidad de la radioterapia externa

La teleterapia se utiliza con los objetivos de: 1) Disminuir el volumen tumoral, a fin de lograr una adecuada distribución de la dosis con el material intracavitario en la segunda fase del tratamiento; 2) mejorar la geometría al disminuir el volumen tumoral para lograr una braquiterapia óptima; 3) esterilizar el tejido enfermo que recibe una dosis inapropiada con la braquiterapia.

En las pacientes con enfermedad central voluminosa, por lo general se debe empezar con un curso de teleterapia. Se las debe examinar semanalmente, para evaluar la respuesta tumoral y escoger el mejor momento para definir el tratamiento intracavitario.

Aquellas que presentan lesiones pequeñas y vagina estrecha deben tratarse primeramente con braquiterapia, a fin de optimizar la aplicación de ésta, antes de provocar un mayor estrechamiento vaginal con la teleterapia.

## Técnicas de teleterapia

En general se prefieren energías de 15 a 18 meV, debido a que los tejidos situados dentro de la región no suelen ser riesgos relevantes con fotones de alta energía; es posible tratar toda la pelvis con 4 campos, o con técnica de campos AP y PA. Cuando sólo se cuenta con fotones de 4 a 6 meV, la técnica de 4 campos minimiza la dosis que recibe el tejido subcutáneo, al tiempo que permite la protección del intestino delgado en su porción anterior y del recto en la posteroinferior. El campo de tratamiento se ubica así: el borde inferior del campo a un 1 cm por debajo de los agujeros obturadores, o 4 cm por debajo de la enfermedad vaginal más inferior, lo que se indica con una marca radiopaca. El borde superior se coloca a la altura de L4-L5 o L5-S1, a menos que los ganglios paraaórticos se encuentren en riesgo de enfermedad. Los bordes laterales se ubican lo menos 1 cm al margen lateral de la pelvis. Si se emplea la técnica de 4 campos, el borde anterior del campo incluye el borde anterior del pubis; el borde posterior debe incluir al sacro hasta S3, a menos que la enfermedad

sea muy incipiente y los ligamentos uterosacros y los ganglios presacros no sean considerados de alto riesgo. La tomografía axial y la resonancia magnética pueden emplearse para confirmar que todo el grosor del tumor primario y los ganglios regionales sean incluidos en los campos laterales. La linfografía ayuda a confeccionar las protecciones, particularmente en el borde anterior de los campos laterales.

Las pacientes con enfermedad voluminosa deben tratarse con alta energía, campos AP y PA, y todo el sacro debe incluirse en los campos laterales para dar márgenes suficientes al tumor. Si la porción distal de la vagina está afectada, los ganglios inguinales, por lo menos los mediales a los vasos femorales, deben quedar incluidos en el volumen de tratamiento.

El tratamiento ideal emplea megavoltaje de emisión de fotones. Un acelerador lineal capaz de generar energía radiante de 4 a 40 millones de volts permite el tratamiento de estructuras pélvicas profundas con máximo respeto de piel y tejido superficial. Con cobalto 60 o aceleradores lineales de baja energía de 4 a 10 meV, la distribución óptima se obtiene por una técnica de 4 campos, empleando campos laterales izquierdos y derechos y anteroposterior opuestos. Esta técnica conduce a un volumen de tratamiento de caja uniforme, en una región de dosis elevada. Los aceleradores lineales de alta energía con más emisión penetrante de 18 a 25 meV o mayores permiten un plan de tratamiento más simple con campos anteriores y posteriores paralelos opuestos. Cualquiera que sea la técnica empleada se tratan a diario todos los campos, por lo general con dosis convencionales de 1.8 a 2.0 gy.

## **Braquiterapia**

La braquiterapia o colocación de fuentes emisoras de radiación Gama directo a las estructuras relacionadas con el tumor, o cerca de ellas, permite el aporte de altas dosis de radiación en un periodo corto para volúmenes limitados de tejido. Quizá sea la única modalidad de tratamiento para tumores pequeños del cérvix, que tienen poco potencial de diseminación ganglionar; también puede ser parte de un plan inte-

grado que incluye la emisión externa de radioterapia para una enfermedad más extensa. La anatomía del útero, cérvix y vagina proporciona una situación ideal para la inserción de fuentes radioactivas. Los índices de dosis muy elevadas se obtienen cerca de las fuentes con una caída rápida de la dosis sobre una distancia corta, lo que conduce a respetar una cantidad grande de tejido normal.

A pesar de que se ha empleado una gran cantidad de sistemas intracavitarios, el método más utilizado en Estados Unidos es una variante de Fletcher-Suit-Delclos. Las especificaciones para estos aplicadores han sido bien descritas en múltiples aplicaciones. Sin embargo, algunos de los aplicadores que se han llamado Fletcher-Suit no cumplen con las especificaciones que se emplearon en el MD Anderson Cancer Center, particularmente en términos de protección interna. Fletcher señaló que deben cumplirse las siguientes condiciones para la aplicación intracavitaria:

- La geometría de las fuentes debe prevenir la infradosis de zonas tumorales y circunvecinas
- Debe aplicarse una dosis suficiente a las regiones paratumorales
- Se debe respetar la tolerancia de la mucosa

La colocación adecuada del tándem uterino y los ovoides vaginales produce una distribución de la radiación en forma de pera, con lo cual se aplica una dosis a los tejidos pélvicos, y se reduce la dosis al recto y la vejiga. La manipulación necesaria para optimizar el sistema intracavitario en situaciones anatómicas distintas sólo puede aprenderse con la experiencia. Las reglas siguientes pueden ayudar a lograr una colocación adecuada del equipo:

- Para optimizar la dosis lateral al parametrio, el tándem debe ser lo más largo que permita la anatomía. Sin embargo, un tándem mayor de 8 cm coloca las cargas muy cerca del intestino delgado o del sigmoides. En tales casos se debe dejar un espaciador en la punta del tándem.
- El tándem debe colocarse en una posición media entre el sacro y la vejiga. Esto se logra mejor con uno del número 3, o sea de

curvatura mayor. Si el tándem se encuentra demasiado cerca del sacro en la vista lateral, debe ser reposicionado. Si la vagina es elástica, el sobreempaquetamiento podría empujar al útero hacia la pelvis, en contra del sacro, provocando una dosis mayor al sigmoides. El problema puede evitarse en cierta medida si se hace un asa de sutura a través del cuello y se amarra de tal manera que se produzca una contracción durante el empaquetamiento vaginal. A veces es útil la recolocación con un tándem del número 4. En algunos casos los cilindros Delclos llevan el tándem a una posición excesivamente posterior. Cuando el desplazamiento sea grande, y se requiera el tratamiento de la porción inferior de la vagina en enfermedad local avanzada, será mejor dividir el tratamiento uterino y vaginal en dos aplicaciones diferentes.

- Para optimizar la razón aritmética entre la dosis y la profundidad de la mucosa vaginal, el uso de ovoides largos permite una adecuada separación.
- El eje del tándem debe aparecer centrado entre los ovoides en la AP y por lo común debe cortarlos en la vista lateral. El tándem y los ovoides deben corregirse hacia la posición adecuada antes del empaquetamiento y durante este.
- Se debe tener cuidado de contar con un empaquetamiento apropiado de las porciones anterior y posterior de la vagina. En particular, el recto debe ser empaquetado con todo cuidado entre los ovoides y solo caudal a estos, para evitar tenerlos justo debajo de ellos, lo que es causa de puntos calientes.
- Siempre se deben obtener radiografías, y si resulta que la colocación no es la óptima, el equipo debe ser reposicionado y reempaquetado.

### **Cargas en el sistema intracavitario**

En general, el útero no grávido mide de 6 cm a 8 cm de largo. Eso significa que lo conveniente es colocar 3 fuentes en los tándems. Las fuentes de cesio 137 miden de 17 mm a 22 mm. La distribución más frecuente es de

15-10-10; sin embargo, cuando aún hay enfermedad relevante en la primera aplicación de braquiterapia, se puede lograr una mejor cobertura con un tándem de 15-15-10. Si a pesar de las maniobras de reposición el borde del tándem continúa muy cercano al sacro, si el tándem es mayor de 8 cm, se deben utilizar cuatro fuentes 10-15-15-10. De cualquier manera, se coloca también un espaciador en la punta para evitar una sobredosis al intestino. Los tándems menores de 5 cm a 5.6 cm pueden tener sólo dos fuentes en 15-10 o en 15-15, dependiendo del tamaño del tumor.

Los ovoides vaginales suelen ser cargados con 10 mg a 15 mg para 2 cm, 15 mg o 20 mg para 2.5 cm y, rara vez, 25 mg para 3 cm, y 5 mg y 10 mg para miniovoides. La duración de la carga está determinada por la dosis dirigida a la superficie vaginal, el tamaño del tumor y la calidad de la posición del ovoide.

La fuente de isótopo está diseñada para depositarse en dispositivos (tándem y ovoides) de tratamiento que se insertan en útero, cérvix o vagina. El aparato de tratamiento se inserta en un quirófano bajo anestesia, y para confirmar su posición adecuada se utilizan simuladores radiopacos en radiografías ortogonales. Además, es factible insertar o colocar la fuente radiactiva final en el cuarto del paciente. Las técnicas de poscarga comprenden considerable exposición de la radiación al personal hospitalario. El uso de dispositivos de braquiterapia de poscarga remota para dosis bajas de braquiterapia reduce aún más la exposición a la radiación del personal hospitalario. Además, los planes de isodosis múltiples se generan por computadora, lo que muestra el efecto de la actividad variable y espacia o distribuye las fuentes. Esta planeación previa permite al radiooncólogo elegir la fuente óptima de carga en términos de distribución de dosis a las estructuras blanco y a los tejidos críticos normales antes de colocar cualquier fuente en el paciente.

Una mejor distribución de la dosis al cuerpo uterino en pacientes con cáncer de endometrio inoperable se obtiene a través del uso de cápsulas de acero inoxidable que contienen fuentes radiactivas. Las cápsulas se insertan en la cavidad uterina abarcando todo el útero para obtener una dosis más homogénea a través del miometrio, en dirección a la serosa. El uso de un transportador longitudinal con unas cápsulas mejora la distribución de la dosis en el segmento uterino inferior y los

parametrios. Las cápsulas están disponibles en diámetros variables; de manera típica se cargan con 5 mg de cesio.

Para esta técnica, el útero debe tener un tamaño suficiente como para acomodar un mínimo de 6 cápsulas. Durante la inserción debe cuidarse no perforar la pared uterina. Las cápsulas se numeran y movilizan en secuencia contraria a su inserción.

Las lesiones vaginales se tratan con cilindros huecos intravaginales, complementados con fuentes radiactivas. Las dosis se prescriben tanto para la mucosa vaginal como para una profundidad específica. Los cilindros se encuentran disponibles en una variedad de diámetros y pueden contener protección de plomo para la vejiga, el recto y partes específicas de la vagina. Las fuentes se cargan dentro de la cubierta hueca del cilindro y descansan a lo largo del eje mayor de la vagina. Se han desarrollado cilindros que colocan una fuente individual en el ápex de la vagina, perpendicular al eje mayor de ésta, mejorando la distribución de la dosis en el ápex.

Los implantes intersticiales o material radiactivo insertados de modo directo dentro de la vagina, cérvix o parametrios se emplean algunas veces en lugar o además de la emisión externa o de las técnicas intracavitarias. Se utilizan varios isótopos, entre ellos cesio 137 e iridio 192, de los cuales el cesio se encuentra contenido en agujas metálicas y el iridio en alambres o semillas contenidas en transportes de plástico. El iridio 192 ha ganado aceptación con el paso de los años debido a su capacidad de poscarga y a la gran flexibilidad de su uso.

Las agujas se insertan dentro del cérvix, a lo largo de su eje mayor o dentro de los parametrios, a través de los fondos vaginales. Los implantes en un plano doble o individual pueden utilizarse dependiendo del tejido a irradiarse. También se han utilizado los implantes intersticiales que emplean grupos perineales.

### **Braquiterapia de tasa alta de dosis**

Los sistemas de braquiterapia de sobrecarga con dosis elevadas remotas están ganando aceptación y cambiando el abordaje tradicional de la

braquiterapia ginecológica. En las últimas dos décadas, estos sistemas se utilizaron de manera extensa en Japón y Europa y en la actualidad están más disponibles en Estados Unidos, y actualmente ya se encuentran disponibles en México, e incluso en nuestro medio. En este sistema se emplean fuentes de muy alta actividad de cobalto 60 o iridio 192, los cuales se dirigen a los aplicadores de braquiterapia por control remoto a través de tubos huecos que se colocan a los aplicadores de la unidad de tratamiento.

El tratamiento se libera en cuestión de minutos a medida que la fuente se coloca a través de los aplicadores programados, y con el tiempo de permanencia en el aparato aplicador, antes de ser automáticamente recuperado hacia la máquina de seguridad.

Esta técnica tiene muchas ventajas: se elimina por completo la exposición de todo el personal a la radiación; el tratamiento por periodos breves permite que la mayoría de las pacientes se trate en forma externa, lo que aumenta el interés de la paciente y reduce los costos hospitalarios; la geometría de los aplicadores es fija dentro de la paciente y el movimiento de esta es un problema menor con periodos más cortos de tratamiento. Hay mucha mayor flexibilidad para optimizar el plan de tratamiento generado por una computadora debido a las infinitas causas de manipulación de las fuentes a permanencia y de la posición para detenerse. Casi se eliminan las complicaciones médicas del reposo prolongado en cama, necesario para las aplicaciones de baja dosis, como la trombosis de vena profunda y el embolismo pulmonar.

Las aplicaciones ginecológicas de radioterapia de dosis alta se realizan en el departamento de radiooncología con manejo externo de las pacientes. El transportador uterino y los ovoides o anillos aplicadores se insertan bajo sedación intravenosa y, una vez colocados, el aparato aplicador se asegura en su lugar en la mesa de tratamiento, lo que limita el movimiento de la paciente. El diámetro tan pequeño de los transportadores de radioterapia de dosis alta hace innecesaria la dilatación del cérvix y, en algunas instituciones, se inserta una hoja de plástico dentro del cérvix, la cual se mantiene en ese lugar entre las aplicaciones y facilita la reinsertación de los transportadores antes de cada fracción de tratamiento. Un retractor rectal se adhiere al aplicador y se inserta

empaquetado en la vagina para desplazar todavía más a la vejiga y al recto de las fuentes emisoras de radioterapia de dosis altas. Se toman radiografías octogonales a partir de las cuales se hace la dosimetría computarizada.

### **Complicaciones de la radioterapia**

Las complicaciones más importantes de la radioterapia se producen por lesiones del intestino delgado, de la vejiga urinaria, de los uréteres y del recto sigmoides. Las lesiones del intestino delgado y del uréter producen obstrucciones que con mayor frecuencia se relacionan con la combinación de la radioterapia y la cirugía.

Las lesiones vesicales producen hematuria, síndrome de vejiga pequeña y, más rara vez, fístulas vesicovaginales. La proctitis crónica por irradiación cursa fundamentalmente con rectorragias, que aparecen entre los 6 y 18 meses por radiación, y mejoran después de un año.

Al evaluar las secuelas mencionadas se ha observado que el riesgo y la gravedad de la cistitis y la proctitis guardan relación con la dosis recibida en estos órganos. La dosis dada al resto de la pelvis se relaciona con la proctitis, pero no con la cistitis. Cuanto mayor es la contribución de la braquiterapia a la dosis total, tanto mayor es también el riesgo de cistitis. El número de complicaciones es mayor cuando se utiliza un cilindro vaginal en vez de ovoides y estas complicaciones se relacionan con el volumen irradiado: cuanto mayor es la longitud de vagina irradiada con el cilindro, tanto mayor es el riesgo de radiolesión rectal. No obstante, con cilindros se tratan estadios más avanzados que con los ovoides y hay que tener en cuenta que el número de complicaciones es tanto mayor cuanto mayor es el estadio clínico.

También se ha observado que las pacientes en estadio III, con secuelas posradioterapéuticas, presentan mayor supervivencia.

## **Bibliografía**

- HERRERA GÓMEZ, A. y M. Granados García. *Manual de oncología. Procedimientos médico-quirúrgicos*. 5a ed., McGraw-Hill, México, 2013.
- BECKMANN, R. B. *et al.* *Obstetricia y ginecología*. 7a ed., The American College of Obstetricians and Gynecologist, Estados Unidos, 2015.
- DE VITA, V. T. Jr. *et al.* *Cancer. Principles and Practice of Oncology*. 6a ed., Lippincott, EUA, 2001.
- TORRES, L. A. *Cáncer ginecológico: diagnóstico y tratamiento*. 1a ed., McGraw-Hill/Interamericana Editores, México, 2003.



## 36. PRINCIPIOS DE QUIMIOTERAPIA

Los procedimientos quirúrgicos y la terapia con radiaciones se utilizan como tratamiento para curar el cáncer localizado o regional. La utilización de fármacos para la terapéutica de la neoplasia maligna diseminada se ha convertido desde hace varios años en una disciplina que corresponde a la oncología médica, y esta modalidad terapéutica se indica cuando la enfermedad se ha extendido lo suficiente como para hacerse inoperable, cuando la radioterapia ya cumplió su función pero persiste la enfermedad, en casos de contraindicación a las radiaciones ionizantes y en la diseminación del cáncer. El empleo de agentes citotóxicos por lo general es la principal modalidad para lograr la curación de la enfermedad.

Los tumores malignos en los que se ha comprobado la eficacia terapéutica de la quimioterapia (QTP) son las neoplasias de células germinales del ovario y el tumor trofoblástico gestacional; otro tipo de tumores que a menudo curan o mantienen en remisión la enfermedad son los carcinomas de ovario epitelial y de las trompas de Falopio. Las enfermedades malignas del cuello uterino, endometrio y sarcomas con frecuencia responden bien o tienen respuestas parciales a la aplicación de medicamentos de QTP, aunque hasta el momento no se ha demostrado un aumento realmente importante en la sobrevivencia de las pacientes. En los cánceres de vulva y melanoma es discutible su eficacia y, por lo general, se utiliza como una última alternativa cuando las otras opciones de tratamiento fallaron o no se obtuvieron los efectos deseados. De algunos años a la fecha se han utilizado algunos medicamentos quimioterápicos asociados a la radioterapia, pues producen un efec-

to radiosensibilizante, además de su propia acción citotóxica; tal es el caso del tratamiento primario del cáncer de cuello uterino, donde se ha demostrado el aumento de casos de supervivencia.

### **Acción de la quimioterapia citotóxica**

La mayoría de medicamentos de QTP actúan sobre la división celular. Al finalizar la mitosis, las células entran en la fase gap uno ( $G_1$ ) en la que existe un contenido diploide de DNA, y se produce entonces una síntesis de RNA, con una duración variable en esta fase. En la segunda fase gap ( $G_2$ ) se realiza una segunda interrupción mitótica, en la que cesa la síntesis de DNA, y se puede reactivar la síntesis de RNA y de las proteínas. Durante esta fase  $G_2$  existe el doble de DNA, a diferencia de lo existente en una célula normal. Después de esta fase, aparece la etapa de mitosis (M) donde la célula se divide, dando paso a dos células hijas con un número de cromosomas normal. En esta fase M, la célula puede entrar en un descanso prolongado, que se llama fase  $G_0$ , en la cual la célula no es parte del ciclo de división activa, por tanto no es sensible a la acción de la quimioterapia.

La mayoría de los agentes citotóxicos actúan sobre la célula, principalmente atacando al DNA y afectando la fase de mitosis. Desafortunadamente no solo afectan a las células cancerosas, sino también a los tejidos sanos, en especial a aquellos que tienen una gran proliferación celular, como el sistema hematopoyético, la vagina, la vejiga, el tracto gastrointestinal, la piel y células germinales. Los agentes quimioterápicos ejercen su acción principalmente en las células en etapa proliferativa activa, mientras que aquellas que se encuentran en reposo (fase  $G_0$ ) son menos afectadas. En resumen, la tasa de crecimiento celular de los tumores malignos es muy rápida y es ahí donde ejerce su acción la QTP, atacando y destruyendo a estas células, aunque también son afectados otros tejidos como anteriormente anotamos.

El comportamiento en el crecimiento de las neoplasias malignas tienen algunas diferencias para duplicar su tamaño; este hecho propicia que los tumores más pequeños crezcan más velozmente que las neopla-

sias de gran tamaño; las metástasis suelen crecer más rápidamente que el tumor primario, debido a que son más pequeñas y comúnmente las que se dividen con mayor rapidez. En conclusión, una de las razones por las que la QTP parece afectar selectivamente a la neoplasia maligna más que a los tejidos normales es que las células cancerosas tienen un crecimiento más acelerado en comparación con las células normales, por lo que son más susceptibles a los efectos de los agentes citotóxicos.

El crecimiento de las neoplasias es exponencial. A medida que crece el tumor, la proporción de células en el ciclo celular disminuye y el crecimiento es más lento, pero continúa siendo exponencial; es decir, a medida que el tumor crece, el tiempo de duplicación aumenta.

La resistencia a la QTP es un evento poco común y se adquiere a través de la mutación somática, o bien puede presentarse desde el inicio de la administración de los fármacos. Por tal motivo la resistencia de células cancerosas se puede reducir empleando una combinación de agentes citotóxicos, de tal modo que la célula con una mutación de resistencia a un medicamento pueda ser destruida por otro. Actualmente es común la práctica de emplear la poliquimioterapia.

Por otra parte, la duración del tratamiento depende del tamaño de la neoplasia. Así, con tumores pequeños se necesitan menos ciclos de administración de QTP para curar un tumor subclínico que para curar un tumor maligno de grandes dimensiones. Tomando en cuenta este conocimiento, será importante eliminar la mayor cantidad de tumor en la cirugía para que la QTP surta el efecto deseado y se inicie el tratamiento con las dosis más altas que la paciente pueda tolerar; el éxito de la terapia se correlaciona con la cantidad de la dosis administrada y con la intensidad del ciclo de cada fármaco en particular.

### **Distribución de los medicamentos en el organismo**

Es necesario tener el conocimiento del metabolismo, la distribución y la excreción de los medicamentos de quimioterapia para poder utilizarlos de manera óptima sin causar o disminuir los efectos adversos de los diferentes agentes anticancerosos.

**Metabolismo.** La mayoría de medicamentos tienen una conversión metabólica para lograr el cambio a un agente activo para curar la enfermedad. Como ejemplo ponemos a la ciclofosfamida, la cual se metaboliza en el hígado y se convierte en su forma activa para destruir a las células cancerosas.

**Distribución.** Los agentes de QTP se distribuyen por todo el organismo, menos por el sistema nervioso central. Las zonas mal vascularizadas son las que contienen un nivel más bajo de medicamento, como en los grandes tumores con necrosis y, por lo tanto, disminuye su efecto terapéutico.

**Excreción.** Como la mayoría de medicamentos se excretan por el hígado y el riñón, es indispensable investigar antes de su administración el funcionamiento de dichos órganos y así evitar se prolongue el tiempo de permanencia en el organismo, lo que pudiera provocar niveles tóxicos, con los consecuentes efectos indeseables.

### **Esquema terapéutico general**

El objetivo terapéutico es proporcionar la mayor dosis posible del medicamento para una máxima eficacia en la respuesta terapéutica, sin provocar toxicidad o efectos secundarios adversos inaceptables.

Las dosis de los agentes anticancerosos se calculan según el área de superficie corporal en metros cuadrados y no según el peso corporal, pues aquella proporciona una medida más fidedigna del potencial tóxico, pues esta superficie refleja una mayor precisión del flujo sanguíneo y del gasto cardiaco. Un efecto indeseable de la QTP es la toxicidad sobre la médula ósea, por lo que se debe monitorear el sistema hematopoyético, como los leucocitos y plaquetas, ya que después de la administración de estos agentes, si no se ha recuperado adecuadamente la hematopoyesis, se deberá reducir, ajustar la dosis o aumentar el intervalo de administración entre las dosis. De igual manera puede ser necesario ajustar la dosis del fármaco si las funciones hepática o renal están alteradas. Los pacientes desnutridos son más propensos a sufrir toxicidad en la terapia instaurada, debido a los bajos niveles de albúmina sérica que provoca niveles altos y libres de los medicamentos.

Los efectos adversos también se pueden presentar a nivel de pulmón, intestino y sistema nervioso. En la mujer bajo tratamiento se pueden interrumpir los ciclos menstruales durante la terapia con citotóxicos, y se recupera la función menstrual a los pocos meses del término del tratamiento. Puede suceder que la paciente se embarace aun cesando la menstruación, pero el aborto espontáneo o las anormalidades cromosómicas son comunes si se continúa el embarazo, sobre todo si sucede en el primer trimestre.

Existen algunas definiciones utilizadas para describir la respuesta de la enfermedad a la terapia aplicada: la remisión o respuesta completa se refiere a la desaparición total de la neoplasia durante al menos un mes; la respuesta o remisión parcial es la reducción de más de 50% del tumor en su diámetro mayor durante, al menos, un mes. Progresión indica aumento del volumen tumoral o la aparición metástasis.

### **Medicamentos quimioterápicos empleados con frecuencia en ginecología**

Agentes alquilantes. Con este grupo de medicamentos se ha observado que el riesgo de desarrollar una subsecuente leucemia varía de 2% a 10% de los casos; esto se relaciona con la dosis administrada y el tiempo del tratamiento. Son especialmente tóxicos para la médula ósea, causan mielosupresión y se utilizan en el tratamiento de tumores ginecológicos como el cáncer de ovario. Los más empleados son: ciclofosfamida, clorambucil, mostaza de fenilalanina e ifosfamida. Todos ellos son igualmente eficaces, pero varían en su toxicidad. La ciclofosfamida se asocia a cistitis hemorrágica; la ifosfamida es altamente tóxica para la vejiga y el urotelio. Con la administración profiláctica de sulfato de 2-mercaptoetano (MESNA) se puede prevenir la cistitis hemorrágica.

Antibióticos antitumorales. Los que se utilizan con mayor frecuencia en tumores ginecológicos son: actinomicina D, doxorubicina y bleomicina. Los efectos indeseables de la actinomicina D son: una grave mielosupresión, afectación de la mucosa intestinal (náuseas y diarrea), úlceras orales, alopecia y toxicidad cutánea. Es un fármaco radiosens-

sibilizador, pues tiene un efecto potencializador sobre la radioterapia. Se utiliza ampliamente en las enfermedades del trofoblasto y para el tratamiento de los derrames pleurales malignos. La doxorubicina produce, cuando hay extravasación: ulceración, necrosis cutánea y de tejidos blandos, por lo que su administración endovenosa debe realizarse con extremada precaución. También produce mielosupresión a dosis terapéuticas y causa alopecia, la cual es reversible. Suele provocar miocardiopatía con la consecuente insuficiencia cardiaca congestiva. La bleomicina no tiene efectos mielosupresores importantes, pero es altamente tóxico a los pulmones y puede producir neumonitis o fibrosis pulmonar. Es un agente activo contra los tumores de ovario de células germinales y carcinoma del cuello uterino.

Antimetabolitos. Dentro de este grupo se encuentra el 5-fluoracilo, el cual es mielosupresor en menor medida que otros agentes quimioterápicos; también produce diarrea y ulceración de la mucosa oral. Este fármaco se utiliza ampliamente en: cáncer de ovario, adenocarcinomas endometriales y, en algunos casos, en carcinomas cervicales de células escamosas. En forma tópica se utiliza para el tratamiento de la neoplasia intraepitelial del tracto genital inferior. El metrotexato es un potente mielosupresor y produce toxicidad sobre la mucosa oral, intestinal y hepática durante el tratamiento. La administración de ácido folínico disminuye estos efectos. Se ha usado fundamentalmente en el tratamiento eficaz de la enfermedad trofoblástica.

Alcaloides de la vinca. En este grupo se encuentran la vinblastina, la vincristina y el etopósido. La vincristina produce neurotoxicidad, aturdimiento, desorientación, debilidad física, constipación y mielosupresión. La vinblastina es muy mielotóxica y con frecuencia provoca que se limite la dosis, aunque es menos neurotóxica que la vincristina. El etopósido tiene pocos efectos secundarios, pero es mielotóxico. Estos agentes de QTP son ampliamente utilizados en los tumores ováricos de células germinales, en la enfermedad trofoblástica y en combinación con platino para el cáncer del cuello uterino.

Compuestos sintéticos. El cisplatino tiene una amplia actividad antitumoral, pero es muy nefrotóxico, por lo que debe mantenerse una diuresis adecuada durante su administración para disminuir o evitar la nefro-

toxicidad. Produce mielosupresión, ototoxicidad, neuropatía periférica grave y alteraciones metabólicas graves. Uno de los efectos indeseables es la náusea (y el consecuente vómito) que presentan las pacientes, los cuales disminuyen con la administración de antiheméticos potentes. Se utilizan en la terapia de tumores ováricos epiteliales, de células germinales, cáncer de cérvix y otros cánceres ginecológicos. El carboplatino pertenece al mismo grupo y se caracteriza por tener una actividad similar al cisplatino, con menor incidencia de efectos indeseables, aunque causa con mayor frecuencia plaquetopenia; puede administrarse de manera ambulatoria. El paclitaxel se ha utilizado con éxito en el cáncer epitelial de ovario, pero causa reacciones potentes de hipersensibilidad e hipotensión, además de neutropenia, neuropatía sensitiva periférica y bradicardia. Se utiliza en un importante número de neoplasias ginecológicas.

## Hormonas

La terapia hormonal se emplea frecuentemente en el cáncer de la glándula mamaria y del endometrio; los compuestos más utilizados son el tamoxifeno y los derivados de la progesterona, como la medroxiprogesterona. Últimamente el anastrozol se usa como terapia alternativa para el cáncer de mama con resultados similares al tamoxifeno, pero a un mayor costo.

El manejo de la toxicidad se hace de acuerdo al grado de severidad, y se clasifica como sigue: 1. leve; 2. moderada; 3. grave y 4. potencialmente fatal. En tales condiciones el médico debe reducir o suspender el tratamiento en caso de que la QTP sea paliativa. Si se intenta la curación, el grado 3 es aceptable, pero debe reducirse la dosis para evitar llegar a una reacción de grado 4, y será obligado que el manejo sea realizado por un oncólogo médico, justificando el riesgo-beneficio.

## Bibliografía

BECKMANN, R. B. *et al. Obstetricia y ginecología*. 7a ed., The American College of Obstetricians and Gynecologist, Washington, 2015.

- BEREK, S. J. *Ginecología*. 15a ed., Lippincott Williams and Wilkins, Washington, 2013.
- CLARKE-PEARSON, L. D. y T. J. Soper. *Manejo del cáncer ginecológico. Identificación, diagnóstico y tratamiento*. 1a ed., AMOLCA, Reino Unido, 2011.
- HERRERA-GÓMEZ, A. y M. Granados-García. *Manual de oncología. Procedimientos médico-quirúrgicos*. 5a ed., McGraw-Hill, México, 2013
- TORRES, L. A. *Cáncer ginecológico: diagnóstico y tratamiento*. 1a ed., McGraw-Hill, Interamericana, México, 2003.

## 37. PATOLOGÍA DEL CUELLO UTERINO

### **Eversión del cuello uterino**

La unión del epitelio escamoso con el epitelio cilíndrico (glandular) del endocérnix se denomina unión escamo-columnar. Cuando el epitelio cilíndrico sale del conducto endocervical y está expuesto al medio vaginal se llama eversión. Se puede deber a infecciones, embarazo, uso de hormonales, etcétera.

### **Quiste de Naboth**

El conducto endocervical está revestido de epitelio glandular que produce moco. En la metaplasia escamosa, el epitelio escamoso cubre los conductos de células glandulares, dando lugar a que se acumulen secreciones en el interior de la glándula. Si este proceso benigno persiste, en la exploración del cuello uterino se observan elevaciones glandulares amarillentas o hialinas lisas. Estos quistes no requieren tratamiento y se reabsorben solos.

### **Pólipo endocervical**

Es el tumor benigno más frecuente del cuello uterino y es la protrusión hiperplásica de los pliegues endocervicales. La sintomatología más frecuente es el sangrado poscoito y la leucorrea. Se extirpan por torsión cuando

son visibles y accesibles entre las ramas fenestradas de las pinzas de Foerster, y se envían a patología para descartar una patología maligna.

### **Lesiones premalignas**

En México el cáncer ocupa el segundo lugar como causa de mortalidad general, y la neoplasia cérvico uterina junto con el cáncer de mama son el principal motivo de muerte entre las mujeres mayores de 25 años.

En la república mexicana la población femenina mayor de 25 años ascendió en 2000 a 24 millones y probablemente rebasará los 28 millones en 2006. Por lo anterior, el enfoque en las políticas del programa de Acción para la Prevención y Control del Cáncer Cérvico Uterino (CaCu) están dirigidas a la población de mujeres a partir de ese grupo en adelante, especialmente de los 25 a 64 años, que representa alrededor de 90% de mujeres de 25 o más años, y son las personas potencialmente usuarias de los servicios de salud, en especial de la detección oportuna del CaCu mediante la toma del frotis o prueba de Papanicolaou.

### **Epidemiología**

Desafortunadamente la tasa de mortalidad en México por CaCu durante los últimos 20 años no se ha modificado, a pesar de que se puede diagnosticar en su fase preinvasora mediante la prueba de Papanicolaou o citología cervical (CC), y se presenta una elevada mortalidad, la cual se estima en más de 4000 muertes anuales.

Ante esto la pregunta obligada es: ¿cómo es posible no abatir la mortalidad por esta causa en México, si disponemos de un método de detección temprana, cuya eficacia ha sido comprobada en otros países? Las respuestas son varias: muestras inadecuadas o limitadas de la citología cervical, errores en la interpretación de la muestra o baja cobertura del programa de detección a nivel nacional estimada en 20% de mujeres en riesgo; por otro lado, estudios realizados en nuestro país que revelan que las mujeres quienes con mayor frecuencia se efectúan

la prueba de Papanicolaou residen en zonas urbanas en comparación a las que habitan en áreas rurales (menos de la tercera parte).

En el país, durante el 2000 se realizaron más de 4 y medio millones de exámenes de cc, de los cuales 2.5% mostraron alteraciones (125 950 muestras); 61% correspondieron a displasias leves; 18.4%, moderadas; 8.6%, graves; 6.5%, cáncer *in situ* y 5.4% de neoplasia invasora. A nivel nacional se observa que por cada 38 citologías efectuadas se encuentra una con displasia y por cada 656 muestras examinadas una de cáncer invasor.

La prevalencia mundial de lesiones premalignas (LP) en mujeres que por primera vez son estudiadas oscila entre 0.29 y 3.80 por mil, mientras que la incidencia lo hace entre 0.78 y 1.47 por cada mil mujeres. Esta última cantidad se obtuvo de mujeres previamente seleccionadas con resultado negativo previo.

Se estima que la realización anual de exámenes de cc reduce la mortalidad debida a CaCu desde 4 por 1000 hasta 5 por cada 10000 mujeres, es decir, disminuye en casi 90% la mortalidad por esta causa. Con una citología negativa se observa una reducción del peligro de una posterior neoplasia invasora en 45% y nueve negativas en la vida de la mujer prácticamente descartan el riesgo de padecer CaCu. Una mayor frecuencia en la realización de este estudio permite el decrecimiento de los falsos negativos en la mayoría de casos, los cuales por lo regular obedecen a tomas incorrectas y errores en la interpretación que pueden llegar a 60 por ciento.

### **Antecedentes históricos**

Desde principios de siglo, han revestido gran interés las lesiones premalignas (LP) del cuello uterino, y fue Cullen, en 1900, el primero en describir las células neoplásicas limitadas al epitelio del cérvix. Una década después Rubin (1910) concluyó que el epitelio displásico superficial era el estadio más precoz del cáncer invasor de células escamosas del cuello del útero y Brothers, en 1932, introduce el término de carcinoma *in situ* (Ca In situ), definido más tarde como “un epitelio con características histológicas y citológicas propias del carcinoma, pero limitado al epitelio ecto y endocervical, “otorgándose después la

denominación de displasia (dys= anormal y platto= forma) a todas las otras alteraciones cuya diferenciación del epitelio escamoso es de menor grado al del carcinoma *in situ*" (Weid, 1961).

A este tipo de lesiones posteriormente se les conoce como neoplasia intraepitelial cervical (NIC), cuya nomenclatura la establece Richard en 1971. Éste la considera como una entidad única al epitelio de displasia y Ca In situ, con potencial de transformación a cáncer invasor, iniciando como NIC grado I, también llamada displasia leve, en la cual están afectadas las células del tercio inferior del epitelio con células atípicas; luego NIC II o displasia moderada, donde las células atípicas involucran los dos tercios del epitelio y, finalmente, el grado III que engloba a la displasia grave y Ca In situ donde todo el espesor del epitelio está constituido por células con atipias, aunque todos estos grados de progresión no tuvieran lugar obligatoriamente para llegar a una neoplasia invasora.

En la década de los ochenta, la terminología de NIC cambió, en tanto la neoplasia intraepitelial cervical grado uno difería en su conducta biológica con los grados dos y tres y los tipos de virus del papiloma humano (VPH). De tal forma, se reemplaza a la NIC I y/o la infección por VPH por la nomenclatura de lesión intraepitelial escamosa (LIE) de bajo grado, y de la misma manera a la NIC II y III como LIE de alto grado. Esta clasificación adoptada en el año de 1988 y revisada en los años noventa se denomina Sistema Bethesda, aunque diversos autores siguen utilizando los términos de displasia, Ca In situ y NIC para referirse a la misma enfermedad, como también se apreciará en este libro (véase el cuadro 1).

**Cuadro 1.** Correlación de la terminología usada en la enfermedad premaligna del cuello uterino

VPH	Dispasia Leve	Displasia Moderada	Displasia Severa	Carcinoma In Situ
VPH	NIC I	NIC II	Nic III	
Lesión intraepitelial de Bajo grado		Lesión Intraepitelial de Alto grado		

## Historia natural

En contados padecimientos oncológicos tenemos la oportunidad de seguir su desarrollo, desde la enfermedad premaligna hasta el cáncer invasor como en el CaCu. Hoy en día sabemos que la etiología de la NIC es multifactorial, en la cual actúan diversos agentes para distorsionar los mecanismos de reparación del epitelio cervical y transformar las células normales en atípicas, para después de algún tiempo de evolución convertirse en un cáncer invasor.

Se ha sugerido que la NIC pasa sucesivamente por sus diferentes grados (I, II y III) para convertirse al cabo del tiempo en una neoplasia invasora; así la NIC I y II progresa a Ca In Situ en 10% de casos, y a una neoplasia invasora en 1%, presentando regresión espontánea en 60% de los casos, mientras que la NIC III regresará en 33% y progresará en 15% a cáncer.

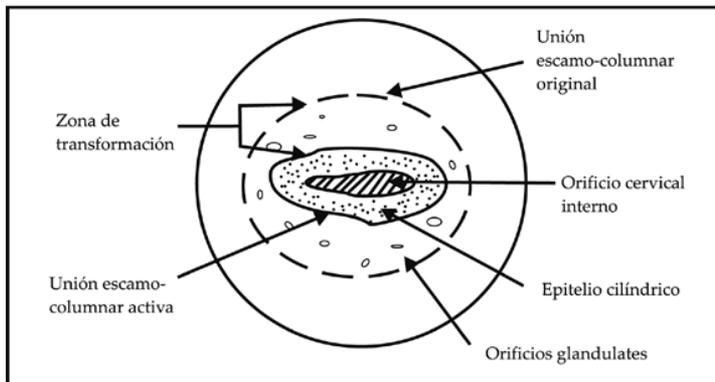
El tiempo de evolución aproximado para que una NIC I se convierta en NIC III es de 2 a 7 años y de 5 a 13 años, para cambiar a carcinoma microinvasor; esto puede variar, pues con frecuencia son lesiones pequeñas que al realizar la biopsia pueden alterar su evolución e, incluso, puede desaparecer la lesión. Sin embargo, es necesaria para confirmar el diagnóstico, debido a que el resultado citológico y colposcópico sólo permite un diagnóstico de sospecha con un elevado índice de errores negativos o positivos.

De algunos años a la fecha se han referido cánceres de "evolución rápida" (aparecen de uno a 3 años después de una citología normal). En ellos, las pacientes, después de haber presentado un resultado de cc normal, al siguiente estudio presentan una neoplasia invasora; aunque cuando se evalúan nuevamente las laminillas de los frotis "normales", en 95% son muestras inadecuadas y mal interpretadas; en consecuencia el diagnóstico citológico clasificado como "normal" resulta incorrecto.

Por lo general, la enfermedad se inicia después de una larga historia de uso de agentes químicos (tabaco), anticonceptivos, inmunosupresores e infecciones cervico-vaginales, que si no son tratadas o modificadas, al cabo del tiempo distorsionan los mecanismos celulares de reparación y llevan a una NIC; ésta puede ser multicéntrica y presentarse en 75% de casos en el labio anterior y posterior del cérvix, en la zona de transformación o en las áreas de metaplasia escamosa

(menos frecuente en el epitelio escamoso normal), la cual se encuentra entre la unión escamo-columnar original (unión del epitelio escamoso ectocervical y el epitelio cilíndrico o glandular endocervical) y la unión escamo-columnar activa, formada en la eversión fisiológica o patológica del endocérnix, y cuya localización se encuentra por dentro de la zona de metaplasia en unión con el epitelio cilíndrico (véase figura 1).

Estudios recientes señalan que la NIC se diagnostica cada vez a edades más tempranas. En algunos reportes, la edad media del Ca In Situ disminuyó de 40 a 28 años de edad, tal vez propiciado por el inicio precoz de relaciones sexuales, ya que más de 90% de pacientes que presentaba Ca In Situ habían empezado las relaciones sexuales antes de los 20 años y la mitad de ellas eran sexualmente activas desde los 16 años. En 50% de los casos, la NIC se estableció 5 años después del inicio de las relaciones sexuales y la mayoría de pacientes se encontraba en el grupo de 20 a 34 años, con un pico de incidencia entre 25 y 29 años de edad.



**Figura 1.** Desarrollo de la zona de transformación

## Factores de riesgo

Como en cualquier otra neoplasia, intervienen diversos factores, pero en especial el comportamiento sexual implica un alto riesgo para su

desarrollo. En efecto, la rareza de esta enfermedad entre las monjas célibes y su elevada incidencia entre las prostitutas, así como la temprana actividad de las relaciones sexuales (antes de los 18 años de edad) y un mayor número de parejas sexuales, parecen ser factores fundamentales en su presentación.

Podemos decir que existe una relación más estrecha con la temprana edad de inicio de las relaciones sexuales y las múltiples parejas tanto de la mujer como del esposo, que con la multiparidad y el número de hijos obtenidos por parto.

La asociación de la NIC con la edad temprana de relaciones sexuales, nos indica que durante la adolescencia el epitelio del cérvix es singularmente vulnerable a los carcinógenos, y se piensa que el motivo es el reemplazo fisiológico del epitelio glandular por áreas de metaplasia escamosa, la cual es especialmente activa y cambiante durante esta edad.

Diversos comunicados aluden al papel desempeñado por los anticonceptivos orales en la NIC e indican que la progesterona promueve la replicación del virus del papiloma humano y la proliferación de células infectadas; por lo tanto, las mujeres que usan contraceptivos por un largo plazo tienen un riesgo ligeramente mayor a presentar CaCu, así como también se explicaría por qué las mujeres embarazadas tienen proporcionalmente más resultados positivos para VPH que las no embarazadas.

En resumen, el desarrollo de las LP depende básicamente de tres factores de la actividad sexual: el número de parejas sexuales, la edad de inicio de las relaciones sexuales y el comportamiento sexual de la pareja de la paciente. Otros factores importantes son la alta paridad, nunca haberse realizado la CC, el tabaquismo y la infección por el virus herpes simple tipo 2; este último aún no se considera como agente causal directo al no demostrarse un aumento de riesgo en la presencia de cáncer cervical, aunque existe evidencia de la actuación de este tipo de virus como uno de varios cofactores para el desarrollo del CaCu.

Entre otros factores de riesgo no bien definidos, se encuentran la deficiencia de folatos, de vitaminas A, C, y E y la desnutrición.

## Etiología

Hasta hace relativamente pocos años (1983) se reconoce que la infección por el VPH funciona como un co-carcinógeno para muchos carcinomas escamosos del tracto genital inferior de la mujer, incluso las neoplasias preinvasivas e invasivas.

La infección por el virus del papiloma humano es la enfermedad sexualmente transmitida más común en Estados Unidos. Mundialmente se presentan más de 600 000 casos nuevos de cáncer, y de éstos, alrededor de un tercio pueden atribuirse a la infección por el VPH. La gran mayoría de estas neoplasias malignas se sitúan en el cuello uterino, en la vulva, en el pene y en el ano. Durante los últimos 3 años se han reportado datos en donde el VPH también es causante de los cánceres del tubo digestivo alto.

¿Qué es el virus del papiloma humano? Son virus de pequeño tamaño compuestos de ADN de la familia papovaviridae, formados por una cápside de naturaleza proteica que contiene una serie de capsómeros, que como un antígeno, le confieren especificidad al virus y que rodea al genoma. Se sabe que el humano es el único depósito conocido para el VPH. Existen más de 130 tipos que se han aislado en personas hasta la fecha y se encuentran en piel, mucosas y tracto genital. Los VPH o papovavirus, dependiendo de su comportamiento, específicamente en el cuello uterino, cuando están epidemiológicamente asociados fuertemente con el cáncer cervical, se denominan de alto riesgo, y hasta la fecha se han identificado 15 de ellos, de los cuales los más comunes e importantes son el 16, 18, 31, 33 y 35; y los tipos de bajo riesgo son los asociados con la proliferación benigna del epitelio cervical, comúnmente asociado a lesiones intraepiteliales de bajo grado, pero no con la neoplasia maligna. Se ha demostrado una asociación, que se aproxima a 100%, de este virus con los cánceres invasores del cuello uterino y lesiones intraepiteliales de alto grado.

El mecanismo de infección en las mujeres que contraen esta enfermedad habitualmente son las relaciones sexuales (no la única). El virus penetra y se ubica en las células basales del epitelio escamoso. En el caso de las lesiones intraepiteliales de bajo grado (un ejemplo son los

tipos 6 y 11) no se integra el genoma y el ADN vírico en los cromosomas de las células de la persona. Las células de la capa basal sufren división y replicación del VPH, lo cual hace que las células de esta capa comiencen a ascender hacia las capas intermedia y superficial del epitelio, con lo que cesa la replicación vírica y celular. El genoma viral se extiende por la capa epitelial superficial, y los genes tardíos producen la cápside proteica, lo que da lugar a numerosos viriones completos que dan a estas células un aspecto especial, y que reciben el nombre de coilocitos. El resto del epitelio es histológicamente normal y el crecimiento y la diferenciación celular se conservan sin alteración.

En contraparte, en las LIE de alto grado el ADN vírico sí se integra al genoma de las células del huésped produciendo la expresión de los genes transformantes E5, E6, y E7, los cuales estimulan la proliferación celular y son los responsables de la acción carcinogénica del VPH y del posterior desarrollo de la neoplasia maligna. Un mecanismo estudiado de la proteína E6 de los VPH de alto riesgo es la inactivación del gen o antioncogen p53. Igualmente las proteínas E7 y E5 inhiben proteínas supresoras de neoplasias o se unen a algunos factores de crecimiento, activando la proliferación celular. Se calcula que esta infección viral se presenta de 10 a 15 años antes que el cáncer invasor del cérvix.

En conclusión, la infección regularmente es por transmisión sexual. En las LIE de bajo grado puede mantenerse latente la infección durante algunos meses y posteriormente desaparecer sin dejar secuelas histológicas, y las infecciones víricas que persisten y causan lesión histológica del epitelio, clínica o subclínica en cérvix, son las que devienen en cáncer invasor.

El VPH-16 es el que se detecta con mayor frecuencia (60% a 70%) en las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado, el cáncer invasor y sus metástasis, y se considera de alto riesgo. Igualmente el VPH-18 se considera de alto riesgo, tiene la tendencia de presentarse en mujeres más jóvenes y se relaciona con LI glandulares de alto grado y adenocarcinomas, las cuales producen metástasis con mayor frecuencia, tienen un índice aumentado de recurrencias y grados tumorales indiferenciados, por lo que tienen mayor agresividad clínica.

Los VPH-31, VPH-33 y VPH-35 se consideran de intermedio o alto riesgo y se encuentran en cerca de 10% de las pacientes con NIC y en menos de 5% del cáncer invasor. Los VPH 30, 39, 40, 42 a 45 y 52 a 56 se relacionan con lesiones benignas, premalignas y malignas, aun cuando no está bien definida su participación por su baja frecuencia en el diagnóstico y por el estudio de una menor cantidad de muestras.

Las pruebas de detección para la determinación del DNA de VPH son el método de hibridación, cuya sensibilidad es menor a la reacción en cadena de polimerasa (78.9% contra 94.7%). Esta diferencia de sensibilidad entre las dos pruebas puede radicar en que se requiere la presencia de por lo menos 10 000 copias virales de papiloma humano para poder ser detectado por la prueba híbrida, mientras que la reacción en cadena de polimerasa puede detectar de 1 a 10 copias de papiloma. Otras pruebas que apoyan al diagnóstico son la colposcopia en la enfermedad subclínica, después de la aplicación de ácido acético al 3% o 5%, la biopsia dirigida y la CC con hallazgos característicos de coilocitosis, discariosis, células basales atípicas o núcleos múltiples. Los reportes histológicos comprenden hiperplasia de células basales, papilomatosis, coilocitosis, acantosis, paraqueratosis y atipia nuclear.

Al hablar del cuadro clínico, nos debemos referir a las lesiones que se aprecian en el cérvix, las cuales pueden ser planas, endofíticas y, en raras ocasiones, exofíticas (acuminadas); la multicentricidad en vagina y vulva es frecuente. Un alto porcentaje de neoplasias intraepiteliales grado I y II corresponden realmente a infecciones por VPH. Diversos estudios muestran una duración promedio de infección de 8 meses, con un rango de 7 a 10 meses en los virus de bajo riesgo. Cuando hubo persistencia de la enfermedad después de este tiempo, se relacionó con mujeres mayores de 30 años de edad y con tipos de papilomas altamente oncógenos. Tan importante persistencia, si nuestra conducta es "vigilante" por medio de colposcopia, citología o biopsia y persiste la enfermedad después del tiempo promedio de duración, nos puede dar un alto nivel de seguridad de ser un VPH de alto riesgo, y ello permite escoger la conducta terapéutica adecuada.

## Cuadro clínico

Desafortunadamente la NIC es asintomática durante toda su evolución hasta llegar al cáncer invasor, pero los datos del comportamiento sexual, una larga historia de infecciones cervico-vaginales, vulvares o infecciones genitales de la pareja, aunados a la edad de presentación de máxima incidencia de la enfermedad y el no haberse realizado nunca la cc, nos hace tener una fuerte sospecha de esta enfermedad, teniendo la obligación de descartar una neoplasia cervical. Como en todas las enfermedades, una historia clínica completa, haciendo énfasis en los factores de riesgo, nos orienta en buena medida al diagnóstico presuntivo de esta patología, sobre todo en nuestra población, donde la principal causa de muerte en mujeres mayores de 25 años es el CaCu.

La inspección del cuello uterino con espéculo no muestra imágenes específicas macroscópicas; en consecuencia, la visualización simple tampoco ayuda al diagnóstico.

## Detección

Son tres los métodos diagnósticos empleados en la detección de la NIC, cuya eficacia ha quedado demostrada durante varios años: la citología cervical como método de escrutinio, la colposcopia como complemento y la biopsia confirmatoria. Últimamente la tipificación del VPH, la cervicografía y la microcolpohisteroscopia se pueden utilizar en caso de contar con ese recurso, pero la detección con estas pruebas adicionales no forma parte de la práctica habitual.

La citología exfoliativa cervical con tinción de Papanicolaou, también conocida como cc o prueba de Papanicolaou, es uno de los programas prioritarios en la detección oportuna del cáncer (DOC) del cérvix en México y sigue siendo el método de mayor valor para la prevención de CaCu. Y a pesar de haberse implantado desde hace varios años, sus resultados aún no son los deseados. Autores nacionales reconocidos (P. Lazcano, A. Alonso de R. Nájera, A. Hernández y colaboradores) destacan que el bajo efecto del programa de DOC en nuestro país se rela-

ción principalmente con una escasa cobertura, la pobre calidad de la muestra citológica (64%) y por errores en la precisión diagnóstica, que en algunos centros de lectura llega a más de 50% de falsos negativos. También refieren que la DOC está más orientada a pacientes con factores de bajo riesgo de presentar la enfermedad.

Recientemente la Citología en Base Líquida (CBL) ha demostrado que aumenta la detección de lesiones leves o severas en 65% de las mujeres que se someten a un PAP. Los estudios también demuestran que la CBL reduce en un 29% del número de muestras inadecuadas que en general llevan a la repetición del Papanicolaou convencional. La muestra se toma del cérvix del útero al igual que el PAP convencional; la diferencia radica en que se depositan las células desprendidas del cérvix en un líquido que preserva estas células, las cuales pasan por un proceso de licuefacción donde se desechan los restos de material y células innecesarias. Como ya dijimos, de esta misma muestra se pueden realizar pruebas complementarias como (estas pruebas no están contempladas para su aplicación en la Norma Oficial Mexicana):

- Prueba DEADN-HPV
- Prueba de Clamidia
- Tipificación del HPV

## Clasificación

Durante varios años fue empleada la clasificación Papanicolaou, la cual dividía el reporte citológico en cinco apartados: *a)* normal, *b)* inflamación, *c)* displasia leve, moderada, severa, *d)* Ca In Situ y *e)* positivo a cáncer invasor. Posteriormente la clasificación de NIC adoptada en los setenta realmente no difería de los conceptos esenciales de Papanicolaou y relacionaba la displasia leve con la NIC grado I, la displasia moderada con NIC II y la displasia severa y Ca In Situ como NIC III; este último concepto fue importante, pues daba la oportunidad de manejar de igual manera la displasia severa y el Ca In Situ.

La clasificación de Bethesda, introducida en 1988 por el National Cancer Institute, fue revisada y simplificada en 1991 y vuelta a revisar en 2001, con la finalidad de reducir la confusión provocada por su terminología, y ha desplazado casi totalmente a las anteriores clasificaciones. Presenta como un avance importante el informe de idoneidad de la muestra obtenida por CC, se reporta como satisfactoria (cuando en el frotis existen células de los epitelios escamoso y cilíndrico suficientes para el diagnóstico), limitada para el diagnóstico (cuando se observa en la muestra un solo grupo celular) o insatisfactoria (cuando no existen suficientes elementos celulares para llegar a una buena interpretación). En la revisión 2001 se sugiere utilizar únicamente los términos satisfactoria o insatisfactoria para la calidad de la muestra y algunas otras modificaciones en la clasificación.

Otro punto sobresaliente que tiene esta nomenclatura se refiere a las anomalías de células epiteliales, como el de "células escamosas atípicas de significación no indeterminada" (CEASI; ASCUS por sus siglas en inglés). Esto se interpreta en los frotis que no son definitivamente preneoplásicos, y que tampoco pueden clasificarse dentro de límites normales ni considerarse como cambios celulares benignos. Adicionalmente, además, una nueva terminología de lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LIBG), incluido el virus del papiloma humano y/o NIC I y LIE de alto grado (LIAG), que contiene a la NIC II y NIC III (véase el cuadro 2).

Según la Norma Oficial Mexicana para la prevención, detección, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del CaCu (NOM-014-SSA2-1994-2014), se recomienda efectuar el estudio de la citología cervical a toda mujer que ha iniciado relaciones sexuales y que presente factores de riesgo (véase el cuadro 3). Pone énfasis en el grupo de los 25 a 64 años de edad y refiere que la CC puede ser realizada cada tres años en aquellas mujeres con dos citologías previas anuales consecutivas normales. Las mujeres con resultados positivos a procesos inflamatorios inespecíficos deberán continuar con exámenes anuales hasta la obtención de dos resultados normales consecutivos.

**Cuadro 2.** Sistema Bethesda. NOM-014-SSA2-1994-2006 (resumen)

---

*Calidad de la muestra*

- a) Adecuada. Con presencia o ausencia de la zona de transformación
- b) Inadecuada
  - Por artificios, inflamación, necrosis en más de 75% de la muestra
  - 50% a 75% de sangre en la muestra, inflamación, necrosis mala fijación
  - Información clínica insuficiente o laminillas rotas, etcétera

*Interpretación del resultado*

- a) negativo o infección
  - Micro-organismos sicóticos compatibles con *Cándida* sp
  - Vaginosis bacteriana
  - Compatible con *Actinomyces* sp
  - Compatibles por infección del herpes simple
- b) Cambios reactivos asociados a:
  - Inflamación
  - Radioterapia
  - DIU
  - Células glandulares pos-histerectomía o atrofia

*Anomalías de células epiteliales*

- a) Células escamosas:
  - Células escamosas atípicas de significado incierto (ASCUS)
  - Que no puede ser excluido
- b) Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIEBG). VPH y/o NIC I
- c) Lesión intraepitelial escamosa de Alto Grado (LIEAG). NIC II y NIC III
  - Carcinoma de células escamosas
- d) Células glandulares:
  - Células benignas
  - Células glandulares atípicas
- e) Adenocarcinoma endocervical *in situ*
- f) Adenocarcinoma endometrial endocervical
  - Endometrial
  - Extrauterino
  - No especificado

*Otras neoplasias malignas**Evaluación hormonal*

---

**Cuadro 3.** Indicaciones para el estudio de citología cervical

- 
- Mujeres de 25 a 64 años de edad
  - Inicio temprano de relaciones sexuales (antes de los 18 años)
  - Múltiples parejas sexuales tanto de la mujer como su pareja
  - Infección por VPH
  - Antecedentes de enfermedades de transmisión sexual
  - Tabaquismo
  - Deficiencia de folatos y vitaminas A, C y E
  - Nunca haberse realizado el estudio de Papanicolaou
- 

Por otro lado, no hay razón lógica para no efectuar la CC en forma regular a las pacientes mayores de 65 años, pues alrededor de 15% de nuevos CaCu se presentan a partir de esta edad. La Sociedad Americana del Cáncer y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, principalmente, emitieron algunas recomendaciones para la detección del CaCu mediante la citología cervical que a continuación referimos: realizar examen a toda mujer que es o sexualmente activa o lo ha sido desde los 18 años de edad; efectuar estudio anual en pacientes de alto riesgo con citología previa negativa (inicio precoz de relaciones sexuales antes de los 18 años de edad, múltiples parejas sexuales, pareja sexual masculina de alto riesgo, infección por VPH, consumo de tabaco); en mujeres de bajo riesgo con citología inicial negativa (sin inicio de vida sexual, ambos miembros de la pareja son monógamos, la citología previa proviene de un laboratorio confiable), después de tres citologías anuales negativas, realizar estudio cada tres años o también después de una histerectomía por patología benigna, aunque dichas recomendaciones quedan a discreción del médico responsable.

Algunos estudios establecen que, después de un tratamiento por una neoplasia intraepitelial, el seguimiento por CC se lleve a cabo cada tres meses durante los primeros dos años, cada 6 meses durante 3 años y, después, anualmente.

Las siguientes son consideraciones en el procedimiento para la toma de la muestra:

1. Se debe atender a la paciente en presencia de otra persona
2. Consentimiento informado de la paciente
3. Capacidad técnica del prestador de servicios
4. La citología debe obtenerse antes de cualquier exploración vaginal
5. Debe visualizarse completamente el cuello uterino
6. No lubricar el espejo vaginal o hacerlo con solución salina en caso necesario.

La única contraindicación para efectuarla es la presencia de menstruación o estar en ese momento bajo tratamiento intravaginal.

La obtención de la muestra será como sigue:

- Toma exocervical: Introducir la espátula de Ayre por el extremo bifurcado y colocarlo en el orificio del cuello uterino; girar a la derecha 360 grados haciendo una ligera presión para obtener la muestra de todo el epitelio de la zona de transformación. Si la presión es fuerte, se puede lacerar el epitelio con el consecuente sangrado, lo que impediría una correcta interpretación. Se realiza el extendido en la laminilla (o portaobjeto), previamente identificada, en forma lineal y uniforme.
- Toma endocervical: Se sugiere realizarla con un cepillo endocervical o con hisopo, el cual se introduce en el orificio cervical interno y se gira 360 grados. Se extiende de igual forma en la misma laminilla de la toma exocervical.

Para fijar la laminilla donde se encuentra la muestra, ésta se introduce inmediatamente en un recipiente con alcohol etílico (etanol a 96%) durante 15 minutos como mínimo, o se puede emplear fijador especial en aerosol. Con ello se evita el deterioro celular y se mantiene la morfología íntegra, inactiva la autólisis enzimática, la hidratación celular, permite la tinción a través de la membrana plasmática y la adhesión celular al portaobjetos, es bactericida y conserva permanentemente las células.

La colposcopia debe efectuarse después de una citología anormal (no inmediatamente después de la toma de la CC, ya que se daña la zona de transformación del cuello uterino) y del tratamiento adecua-

do de las lesiones cervicales pre-malignas; está basado en la biopsia dirigida para el diagnóstico histológico confirmatorio, así como en la visualización de la extensión de la enfermedad.

El examen con colposcopio consiste en un instrumento binocular estereoscópico de bajo aumento (5x a 40x), con una potente fuente de luz por medio de fibra óptica. La mayor parte del estudio se lleva a cabo con un aumento de 5x a 10x. Los aumentos más potentes disminuyen el campo visual, pero es útil cuando se evalúan vasos anormales. Un filtro verde mejora el contraste de los patrones vasculares neoplásicos.

Exponer el cuello uterino por medio de un espejo vaginal y no dañar la zona de transformación (ZT) al abrirlo es uno de los pasos que con más cuidado se debe hacer, a fin de que la ZT se encuentre intacta para un diagnóstico acertado. Se limpia el cérvix con un hisopo húmedo con solución salina, retirando la secreción redundante, aunque si se efectúa CC conviene no realizar ninguna manipulación sobre el cuello del útero. Posteriormente se hace una minuciosa colposcopia para la observación de cérvix y fondos de sacos vaginales circundantes, primero sin el filtro verde y luego con él. Acto seguido se aplica ácido acético al 3% o 5% con un hisopo; ello facilita la remoción del moco cervical y causa tumefacción nuclear, para propiciar la opacificación del epitelio que contiene áreas de gran densidad nuclear. La metaplasia escamosa y el epitelio neoplásico cambian a color blanco en 1 o 2 minutos después de la aplicación de este ácido. El grado de blancura se correlaciona con la magnitud del daño epitelial; existen varias nomenclaturas de acuerdo al aspecto de la lesión. Se procede a revisar el canal endocervical con una pinza especial para separar los labios del exocérvix y visualizar el canal endocervical hasta donde sea posible. Por último, se decide dónde tomar la biopsia dirigida cuando se encuentre alguna anormalidad.

Es importante que el colposcopista reporte si el examen fue "satisfactorio" y adecuado cuando se observe toda la ZT y la extensión de la lesión, o bien "insatisfactorio" en aquellos casos donde no se visualiza por completo la ZT o cuando no se delimitan los márgenes de la lesión.

Nunca se deben plantear estrategias de tratamiento basadas en la citología y colposcopia en ausencia de la confirmación histológica, sal-

vo en contadas situaciones como el “ver y tratar” (no se contempla en la NOM para el diagnóstico y tratamiento del CaCu).

En resumen, la colposcopia es útil para determinar la extensión y localización de la enfermedad y evaluar la zona de transformación; permite la toma de muestras por biopsia con mayor efectividad para el diagnóstico histológico y da seguimiento a las lesiones intraepiteliales escamosas tratadas previamente, pero tiene poca efectividad en lesiones endocervicales.

Desde los años sesenta, la colposcopia del cuello uterino con biopsias dirigidas ha sido una norma aceptada de diagnóstico para las mujeres con citología anormal y resultado positivo a riesgo virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo. Estas biopsias dirigidas juegan un papel crucial en la determinación de que las mujeres deben someterse a terapia adicional, en comparación con el seguimiento cercano. La colposcopia, sin duda, ha contribuido a la reducción de la morbilidad y de la mortalidad del cáncer cervical en México y en muchas otras partes del mundo. Sin embargo, varios estudios recientes han evaluado la precisión y la sensibilidad de la colposcopia para la detección de la lesión intraepitelial escamosa cervical (LIE) de alto grado (neoplasia intraepitelial cervical [NIC] grado II y III) y muchas de ellas han demostrado que la sensibilidad de la colposcopia puede ser muy limitada, con un rango de 30%-70%, aún en manos expertas. Los investigadores también han demostrado una mayor sensibilidad con colposcopia cuando se efectúan biopsias adicionales, pero la pregunta sigue siendo: ¿la sensibilidad se mejora cuando no hay lesiones visibles y se realizan biopsias al azar? Últimamente la Food and Drug Administration (FDA) registró una nueva prueba diagnóstica del VPH, para tratar de determinar si una biopsia cervical al azar en la unión escamocolumnar puede detectar la LIE de alto grado adicional al VPH.

En varios estudios, se identificó un aumento adicional de 20% de falla diagnóstica en aquellas mujeres con LIE de alto grado que no tenían una lesión visible en la colposcopia, y que se habían realizado una biopsia al azar en la unión escamoso-columnar. Este aumento de LIE de alto grado fue más notable en las mujeres que fueron VPH 16 o 18-positivo. Estos resultados señalan la sorprendente alta tasa de detección

de enfermedades adicionales alcanzada con las biopsias al azar. Este análisis se ve reforzado por varios factores, incluyendo un protocolo estandarizado y cegado, apoyado en la revisión de patología y, lo más importante, el gran número de mujeres sometidas a colposcopia sin una impresión diagnóstica correcta.

En la última década, numerosos investigadores han demostrado la limitada sensibilidad y exactitud de la colposcopia, en relación con imágenes digitalizadas cervicales y el número de biopsias en la detección de la LIE. En un estudio realizado (Massad *et al.*), en más de 2800 mujeres con colposcopia, sólo un tercio tenía un diagnóstico colposcópico correcto en relación con diagnóstico histopatológico. La sensibilidad de la colposcopia por NIC II o III en los mejores centros de diagnóstico no superó a 56%. Se ha observado que el diagnóstico de células escamosas atípicas influye en la sensibilidad de la colposcopia, pues de 100% con NIC II, III o invasor, sólo 70% se diagnosticó correctamente. La sensibilidad mejoró significativamente cuando dos o más biopsias fueron realizadas junto a la colposcopia, y esencialmente no hubo diferencias en la sensibilidad por la experiencia del colposcopista (es decir, ginecólogo, oncólogo ginecológico, compañero de oncología ginecológica y enfermera). La biopsia al azar realizada en los 4 cuadrantes del cuello uterino detecta la NIC II o mayor, especialmente en mujeres con citología de alto grado. Aproximadamente una quinta parte de casos de NIC III o invasores fue diagnosticada después de una evaluación adicional de biopsias de cuello uterino al azar (con y sin legrado endocervical), que no fueron diagnosticadas por el estudio colposcópico.

En la actualidad, en Estados Unidos no hay ningún "estándar" para la colposcopia con respecto al número de biopsias que debe tomarse. La práctica clínica puede variar desde tomar una biopsia de la lesión visible o, en el peor de los casos, realizar cuatro biopsias en cada cuadrante, independientemente de la presencia o ausencia de anormalidades colposcópicas. Por lo tanto, es muy desafiante para entender la contribución de las biopsias al azar en la práctica clínica cuando no existe un verdadero estándar clínico para la colposcopia. ¿Cuál debe ser el punto de referencia: biopsia de todas las anormalidades colposcópicas visibles o biopsias en los 4 cuadrantes de manera sistemática?

Si se toman biopsias adicionales, biopsias aleatorias o ambas, los colposcopistas deben esforzarse para optimizar la detección de enfermedades premalignas y del VPH, estandarizando este procedimiento basado en pruebas actuales.

La colposcopia ha sufrido, en esta última década, un serio escrutinio, pues ha sido evidente que este procedimiento dista de ser perfecto pues, en el peor de los casos, puede pasar inadvertida una LIE de alto grado o microinvasión, cuando no hay lesión clínicamente visible. En pacientes con factores de riesgo o duda en el diagnóstico, tenemos que contemplar la biopsia al azar en los 4 cuadrantes del cuello del útero y el legrado endocervical (cuando esté indicado) para aumentar la sensibilidad diagnóstica.

El legrado endocervical (LEC) se recomienda para la evaluación o complemento habitual de la paciente con citología cervical anormal, aunque la colposcopia se reporte como satisfactoria donde se observe toda la lesión; sin embargo, al confirmarse la ausencia de patología endocervical es más recomendable un tratamiento ablativo o destructivo (electrocoagulación, asa diatérmica, criocirugía, termo coagulación y vaporización con láser de CO<sub>2</sub>) o bien mantener una postura conservadora expectante, vigilada por citología y colposcopia (en la población femenina de alto riesgo no es recomendable).

El diagnóstico del cono biopsia con bisturí frío ha disminuido principalmente por la eficacia del diagnóstico histológico obtenido a través de la biopsia dirigida mediante colposcopia, y al hecho de realizar LEC en la valoración de la NIC. Pero continúa ocupando su lugar como opción final para determinar la presencia o ausencia del cáncer invasor, cuando existe discrepancia entre la biopsia y el LEC.

En la actualidad las indicaciones para la realización de una conización diagnóstica son:

- a) No se detecta lesión por colposcopia en presencia de una citología anormal
- b) La colposcopia es insatisfactoria
- c) Se reporta diagnóstico de micro invasión en la biopsia

- d) En adenocarcinoma in situ para descartar áreas de micro invasión o invasión
- e) Existe LEC positivo a enfermedad

### **Manejo de las lesiones según la nomenclatura de Bethesda**

La terminología del sistema Bethesda 2001 se emplea a lo largo de este documento para describir las categorías de las anomalías de células epiteliales, incluyendo las células atípicas, lesiones intraepiteliales de bajo grado o de alto grado (LIBA y LIAG) y anomalías de células glandulares, incluyendo células atípicas glandulares y adenocarcinoma in situ (CAIS). Los diagnósticos de anomalías en la histología son reportados como neoplasia cervical intraepitelial (NIC grados 1-3).

La llave para desarrollar guías efectivas para el manejo de anomalías cervicales es distinguir precursores verdaderos de cáncer cervical de anomalías del benigno cervical con pequeño potencial premaligno. Tanto el LIBG como el NIC 1 reflejan los efectos citológicos y patológicos de infección con HPV. La mayoría de estas lesiones nunca progresarán a cáncer. Sin embargo, hay 28% de mujeres con citología de LI de alto grado NIC 2 o NIC 3, aproximadamente dos tercios de los cuales es identificado por colposcopia. El grado 3 de NIC es precursor de cáncer cervical. Las lesiones de NIC de grado 2 son más heterogéneas, y su importancia es menos clara que la de NIC 3. La reproductividad de un diagnóstico de NIC 2 es pobre, y muchas mujeres tendrán tanto NIC 1 como NIC 3. NIC 2 tiene una mayor tendencia a progresar a NIC 3 y a cáncer que NIC 1. Sin embargo, muchas lesiones de NIC 2 tienen regresión sin terapia. Muchos patólogos no logran distinguir entre NIC 2 y NIC 3, y reportan un diagnóstico compuesto de NIC 2 y 3 o Ca in situ.

Las guías planteadas en este documento siguen las normas del consenso 2006, ubicado por la Asociación Americana de Colposcopia y Patología Cervical. Estas normas reconocieron un riesgo pequeño en fallar al detectar NIC de alto grado y entonces el cáncer puede ser posible. No es razonable que los pacientes o clínicos esperen que el riesgo se pueda reducir a cero, y alcanzar el riesgo 0 resultará en un daño mayor

y no en mejoría en el sobretratamiento. Cuando una paciente tiene cuidados, las normas definen la evidencia base para la mayoría de casos, pero no un sustituto para el diagnóstico clínico, porque es imposible desarrollar guías que se apliquen a todas las situaciones. La información más reciente demuestra que tratamientos del cervix, tales como ablación o procedimientos excisionales, pueden tener efectos adversos en el embarazo, incluso en el nacimiento a término y productos de bajo peso al nacer, aunque algunas opiniones entre el riesgo y el beneficio a veces favorecen a la observación del NIC 2, especialmente entre mujeres más jóvenes.

Finalmente, hay un creciente reconocimiento de que la colposcopia es menos acertada de lo pensado anteriormente. Un examen de colposcopia en mujeres con una citología de grado bajo positivo resulta identificada sólo en 60% de las mujeres con lesiones de NIC 2 y 3, y en 54% de mujeres con lesiones de NIC 3 que lo han recibido en el intervalo de 2 años de estudio. Algunas lesiones con características metaplásicas o de bajo grado contienen NIC 2 y 3, así como algunas contienen NIC 1 y cambios de condilomas o metaplasia atípica. Estudios recientes sugieren que la correlación entre el diagnóstico colposcópico y el grado de la biopsia es bajo. La sensibilidad de la colposcopia es superior cuando 2 o más especímenes de biopsia son obtenidos.

### *Historia natural de la neoplasia intraepitelial cervical*

La carga del VPH-DNA es muy común en la población; es reportada en un estudio que debe tomarse al menos cada 3 años en 60% de las mujeres jóvenes. El riesgo acumulado en la vida es de al menos 80%. En la mayoría de las mujeres, el VPH desaparece o es suprimido a niveles que no se asocian con NIC 2 y 3, y para la mayoría ocurre sin retraso. La duración de la positividad del VPH es más corta y la tendencia a que desaparezca es mayor en mujeres jóvenes.

La presencia de VPH de alto riesgo es un marcador de riesgo de un diagnóstico de NIC 2 y 3; sólo una en diez a una en 30 infecciones de VPH están asociadas con resultados anormales de citología cervical, con

una pequeña proporción que se asocia con NIC 2 y 3. Entre las mujeres con pruebas de citología con resultados negativos y una prueba de VPH positiva, sólo 15% tendrá resultados citológicos anormales dentro de 5 años. Sin embargo, el VPH de alto riesgo es necesario para el desarrollo y mantenimiento de NIC 3. Un persistente VPH de alto riesgo es una condición necesaria, pero no suficiente, para el desarrollo de casi todos los tipos de cáncer cervical invasivo. En cambio, el riesgo de cáncer cervical en las mujeres que no albergan VPH oncogénico es extremadamente bajo. El VPH de alto riesgo más duradero está presente y, mientras más viejo el paciente, mayor el riesgo de NIC. Cuando el VPH está presente, fumar duplica el riesgo de evolución a NIC 3.

Desde una perspectiva clínica, es importante distinguir cuáles lesiones neoplásicas intraepiteliales evolucionarán a cáncer invasivo si no se les da tratamiento. Sin embargo, las categorías diagnósticas actualmente disponibles tienen sólo un valor predictivo modesto, y ese valor decrece mientras las lesiones se vuelven menos severas. La tendencia de evolución a cáncer es mayor y el tiempo de evolución es más corto, mientras el grado de la displasia incrementa. Aunque la expresión de la presencia de VPH puede ocurrir dentro de los meses de adquisición viral, el tiempo cursa desde NIC 3 a cáncer invasivo promediando entre 8.1 años y 12.6 años. El paso lento de estos cambios en mujeres inmunocompetentes significa que la precisión en los cálculos precisos del riesgo de evolución requieren periodos continuos más largos. Tal vez más relevante para la práctica clínica son los cálculos de regresión a estatus normal. Una revisión de la literatura desde 1950 a 1992 nota que la tendencia de regresión es de 60% para NIC 1 y de 40% para NIC 2.

### *Células escamosas atípicas de significancia indeterminada (ascus)*

Antes se recomendaba atender las lesiones como una enfermedad inflamatoria al no ser células claramente displásicas, ni netamente normales, y repetir el estudio posteriormente. En la actualidad se ha cambiado el manejo del ASCUS al observarse que alrededor de 50% de estas

células progresan a NIC y de 3% a 5% lo hacen a cáncer invasor. Por ello el manejo consiste en efectuar colposcopia, biopsia más LEC.

La American Society of Colposcopy and Cervical Pathology ha recomendado 3 opciones de tratamiento:

- a) Repetir la CC cada 3 a 6 meses hasta tener 3 reportes consecutivos normales
- b) Realizar colposcopia a todos los casos con reporte citológico de ASCUS
- c) Tipificar los VPH para identificar las posibilidades de evolución a una NIC

Si la prueba es positiva a VPH o la CC es anormal se realizará colposcopia; si esta es negativa, se repetirá la CC cada 6 meses durante 2 años. Si el VPH es negativo y el frotis repetido es anormal, la citología se realizará cada 6 meses y si es normal se continuará efectuando anualmente el seguimiento con frotis de Papanicolaou. Se insiste en que todo reporte positivo a ASCUS requiere estudio colposcópico.

### *Lesión intraepitelial escamosa de bajo riesgo<sup>13</sup>*

Conviene que toda paciente con este diagnóstico citológico sea sometida a colposcopia, biopsia confirmatoria y LEC (legrado endocervical), aun con la elevada tasa de regresión y baja tasa de progresión que podría apoyar la conducta adecuada de un seguimiento con CC a intervalos de 4 meses. Sin embargo, no puede soslayarse la probabilidad de tener hasta en 10% una LIE de alto grado y en 0.5% un carcinoma invasor. Por tanto, se sugiere el siguiente manejo:

- a) Citología con LIE de bajo grado; realizar colposcopia para toma de biopsia dirigida y LEC.

---

<sup>13</sup> Véase el apéndice normativo 1.

- b) Con colposcopia satisfactoria, LEC negativo, resultados de citología e histología compatibles y cuando se visualiza toda la lesión, repetir CC cada tres meses durante un año.
- c) Si hay regresión de la enfermedad, repetir citología cada seis meses durante dos años y posteriormente repetirla anualmente.
- d) Si persiste la lesión, considerar el tratamiento ablativo (electrocoagulación, asa diatérmica, criocirugía, termo coagulación y vaporización con láser de CO<sub>2</sub>).
- e) Si hay progresión, repetir la colposcopia, biopsia y LEC. Según el resultado se puede optar por el tratamiento ablativo o destructivo.
- f) En caso de colposcopia insatisfactoria, incompatibilidad de resultados citológico-histológico y LEC positivos, realizar cono biopsia, de preferencia con bisturí frío para evitar que los márgenes de la pieza queden "artefactados" por el calor del asa diatérmica: esto dificultaría al patólogo la determinación de los límites de la lesión.
- g) El reporte del cono con lesión completa extirpada y márgenes libres de enfermedad se considerará terapéutico, siempre y cuando sea negativo a cáncer invasor. Su control se hará cada 6 meses durante 2 años y, posteriormente, de manera anual.

### *Lesión intraepitelial escamosa de alto grado<sup>14</sup>*

El propósito de esta evaluación es descartar la enfermedad invasora o impedir su evolución hacia ella. Se basa en tratamientos de destrucción o extirpación de la zona de transformación, a saber:

- a) Citología con LIE de alto grado, realizar colposcopia para toma de biopsia dirigida y LEC.
- b) Con colposcopia satisfactoria, LEC negativo, resultado de citología e histología compatible, se sugiere individualizar tratamien-

---

<sup>14</sup> Véase el apéndice normativo 2.

to con base en el deseo de embarazo, la patología ginecológica concomitante y la edad de la paciente, manteniendo la opción terapéutica destructiva o quirúrgica.

- c) Repetir la CC cada tres meses durante el año posterior al tratamiento; si se reporta como normal, repetirlo cada seis meses otro año y posteriormente anual.
- d) En caso de persistencia o recurrencia, practicar colposcopia, biopsia dirigida y LEC para descartar nuevamente enfermedad invasora y proponer tratamiento de acuerdo al resultado histológico. Si persiste o recurre se pensará en un cono biopsia terapéutico o una histerectomía.
- e) En caso de colposcopia insatisfactoria, incompatibilidad de resultado citológico-histológico y LEC positivo, se realizará como biopsia, de preferencia con bisturí frío para evitar que los márgenes de la pieza queden "artefactados" por el calor con el asa diatérmica y dificultar al patólogo la determinación de los límites de la lesión.
- f) Con reporte del cono de enfermedad completa extirpada y márgenes libres de enfermedad, se considerará terapéutico, siempre y cuando sea negativo a cáncer invasor. Su control será cada seis meses durante dos años y posteriormente anual.
- g) Tumor en bordes quirúrgicos del cono; se recomienda la histerectomía simple o nueva conización ampliada. Control cada seis meses durante dos años, y anual en los controles subsecuentes.

La evaluación colposcópica antes de la realización del cono es de invaluable ayuda para marcar los límites de la lesión y determinar la extensión a extirpar, a fin de evitar dejar patología residual. La citología positiva a células malignas (cáncer) se debe manejar de acuerdo al apéndice normativo 3.

### *Lesiones glandulares*

La displasia glandular no está todavía bien definida ni citológica ni histológicamente, pero se calcula que representa alrededor de 5% de todas

las neoplasias pre-invasoras cervicales de alto grado. Por lo regular la displasia del epitelio endocervical es una lesión precursora directa del adenocarcinoma *in situ* y del adenocarcinoma invasor. La manera común de detección es por medio de la CC o LEC; su tratamiento generalmente se basa en el estudio histológico del cono diagnóstico y puede convertirse en terapéutico si no hay evidencia de lesión residual en el cérvix. No es posible la conducta conservadora debido a que las lesiones se encuentran por lo general en el canal endocervical, lo que hace difícil y riesgoso su seguimiento. Se ha descrito la asociación del VPH-18 con el adenocarcinoma *in situ* e invasor en un alto número de casos.

### **Modalidades terapéuticas**

Descartando la enfermedad invasora, en la actualidad hay varias modalidades de tratamiento para las lesiones pre-invasoras del cuello del útero, el cual se debe individualizar en cada caso. La modalidad terapéutica dependerá de la naturaleza de la enfermedad, de la accesibilidad del equipo y de la experiencia del médico por la alternativa de tratamiento escogida.

Cono biopsia. Ante cualquier discordancia citológica-histológica, es obligación del clínico efectuar un cono biopsia diagnóstico para la confirmación del mismo y puede convertirse en terapéutico cuando el patólogo descarta cáncer y confirma lesión intraepitelial con márgenes libres de enfermedad. La conización del cuello uterino con bisturí frío consiste en la extirpación anular de una cuña cónica de tejido del cérvix uterino. Para ser considerada adecuada con fines diagnósticos, la muestra quirúrgica debe incluir epitelio endocervical no afectado por encima de la lesión, así como ectocérvix no afectado por abajo y por fuera de cualquier lesión de la portio. La cantidad exacta de tejido que abarcará una muestra de ese tipo varía con cada caso individual. Durante los años reproductivos la mayoría de las lesiones se encuentran en la portio, de modo que el cono suele tener una base ancha y la parte superior es de un ángulo amplio. En las mujeres de edad avanzada, donde la unión escamo-columnar se ha desplazado hasta una lo-

calización más alta en el canal endocervical agudo en la parte superior del cono, el ancho de la base se determina mejor incluyendo todas las áreas claras de Schiller de la portio, dentro de los márgenes del cono, o bien delimitando la lesión por colposcopia. El número de secciones a examinar en el estudio histológico es crucial. Se sabe que los errores diagnósticos aumentan en 22% si se examinan sólo 15 cortes histológicos de cada cono en lugar de 80 secciones; por tanto, entre mayor sea el número de cortes o secciones revisadas, menor será el error diagnóstico. La mayoría de las investigaciones comunicaron un error diagnóstico constante para la conización de 3.5% con un rango variable de 0.5% a 9 por ciento.

La conización no es un procedimiento inocuo, pues se asocia a complicaciones graves tales como: hemorragia, que requiere transfusión entre 5% y 10% de los casos, estenosis cervical, perforación uterina, celulitis pelviana e, incluso, lesión de la vejiga y del recto. Las complicaciones vesicales y rectales suelen observarse en casos donde existe una atrofia importante con fondos de sacos superficiales. De todas las complicaciones de la conización ninguna supera a la morbilidad que ocurre en la paciente embarazada. Tras la conización cervical durante el embarazo, la pérdida fetal promedio es de alrededor de 10%, y la incidencia de hemorragia postoperatoria es de 30 por ciento.

Histerectomía. Las indicaciones para efectuarla son: presencia de enfermedad ginecológica concomitante (leiomiomatosis, relajación del piso pélvico, etc.), deseo de esterilización quirúrgica, paciente de difícil seguimiento o incapacidad para cumplir con las indicaciones de control, enfermedad persistente o recurrente posterior al tratamiento conservador y pacientes con cancerofobia o con dudas acerca del tratamiento conservador.

La histerectomía extrafascial total abdominal o vaginal, como tratamiento definitivo de la LIE de alto grado, se realiza debido a su asociación con un alto índice de curación. Desarrolla recidivas entre 1% y 15% de las pacientes, caracterizadas por lesiones neoplásicas en el manguito vaginal o en islotes aislados. La gran mayoría de las neoplasias intraepiteliales vaginales (NIVA) son consecuencia del tratamiento de las LIE de alto grado del cuello uterino.

En nuestro medio a menudo se emplea a la histerectomía como método de tratamiento, sobre todo en pacientes con LIE de alto grado con paridad satisfecha y que no están conscientes de la importancia de un seguimiento regular; también se emplea en mujeres que habitan en comunidades marginadas.

Algunos autores sugieren, para evitar o disminuir la recurrencia vaginal de la LIE, posterior a una histerectomía, la exploración colposcópica completa previa a la cirugía tanto del cuello uterino como de los fondos de sacos vaginales, ya que, como se sabe, la multicentricidad de las lesiones pasa desapercibida en la mayoría de los casos. Sin embargo, estudios posteriores demostraron que aproximadamente 18% de pacientes tratadas por LIE de alto grado desarrolló una segunda lesión maligna o pre-maligna en cualquier otro sitio del organismo, y 50% de estos cánceres secundarios se hallaban en el tracto genital. En trabajos efectuados en medios y poblaciones similares, resultó más frecuente la recurrencia de la LIE en la conización terapéutica con porcentajes de recidivas elevados, en comparación a las histerectomías y con periodos similares de latencia en su presentación. La mujer con histerectomía por LIE del cérvix también está en riesgo de recurrencia o de desarrollar otra neoplasia primaria y, por tanto, requiere tener un seguimiento estrecho posterior al tratamiento.

Electrofulguración. En manos experimentadas es un tratamiento adecuado en las LIE de bajo grado, pero en las de alto grado se presenta una persistencia mayor, a diferencia de otras modalidades terapéuticas.

Crioterapia. En ésta se emplea N<sub>2</sub>O como refrigerante, que congela a una temperatura aproximada de menos 50 °C. Utiliza una técnica de doble congelación que consiste en tres minutos de congelación, una descongelación de cinco minutos y congelamiento nuevamente del cérvix durante tres minutos, asegurándose de que la esfera de hielo se extienda de cuatro a cinco milímetros por fuera del borde de la punta de contacto del tratamiento. La tasa de éxitos es de alrededor de 90% en lesiones de bajo grado, aunque disminuye hasta aproximadamente 20% en lesiones de alto grado. La diferencia de fracasos en el tratamiento se debe básicamente a tres motivos: extensión de la lesión igual o mayor de 3 cm de diámetro, grado de profundidad de las glándulas afectadas por la NIC mayor de 7 mm (el daño térmico de la crioterapia

no se extiende más de 6 mm de profundidad) y lesión de alto grado. Una desventaja importante de la crioterapia es el seguimiento; la cicatrización producida posterior a la terapia por congelamiento hace que la unión escamo-columnar se invierta hacia el canal endocervical y sea difícil su evaluación y seguimiento por citología y colposcopia.

Tratamiento por escisión con asa electroquirúrgica. Se basa en el tratamiento escisional de la lesión intraepitelial, con mejores resultados respecto a los ablativos, y se tiene una menor incidencia de recurrencia posterior a la terapia. Al procedimiento de escisión electroquirúrgica por medio de asa se le denomina, en Estados Unidos, LEEP (por sus siglas en inglés) y consiste en el proceso de cortar y coagular el tejido de la lesión intraepitelial del cérvix mediante corriente eléctrica de alta frecuencia. El equipo consta de un cable fino o "asa" de platino (hilo del LEEP) o acero inoxidable estéril y aislado; existen diferentes tamaños dependiendo del tamaño de la enfermedad a tratar. Este hilo de LEEP o cable es calentado por generadores electroquirúrgicos de alta tecnología que permiten la mezcla óptima de la corriente de corte y coagulación durante su aplicación, además de minimizar el sangrado. Es importante combinar este equipo con un extractor de aire para evacuar el humo producido por el corte y la coagulación.

La técnica se apoya en la evaluación colposcópica de la ZT atípica, donde se marcan los márgenes de la NIC, y bajo anestesia local se extirpa la lesión en su totalidad, iniciando aproximadamente 5 mm por fuera del borde de la lesión y una profundidad mayor de 7 mm, terminando la exéresis del tejido anormal en el lado contrario por fuera de la lesión. El porcentaje de éxito del método es arriba de 94% para todos los tipos de LIE.

Dada la facilidad de la técnica, la sencillez del equipo y su baja tasa de complicaciones en manos expertas, algunos autores han recomendado a colposcopistas expertos la política de "ver y tratar" las lesiones de NIC eliminando la biopsia y el LEC en el diagnóstico histológico definitivo y en la evaluación de la CC anormal. Realmente esta modalidad terapéutica representa, en un amplio porcentaje de los casos, el "sobretatar" la enfermedad o que los estudios histológicos del cono obtenido por LEEP sea negativo por un diagnóstico colposcópico erróneo, aunado

a una elevada tasa de regresión espontánea de las LIE de bajo grado. La Norma Oficial respectiva no contempla la alternativa de “ver y tratar”.

**Tratamiento con láser.** El término *láser* significa “amplificación de luz mediante la emisión estimulada de radiación” y es la mejor forma de tratar la NIC. Produce el menor porcentaje de recurrencias o persistencias posteriores al tratamiento y tiene la ventaja de poder regular la profundidad y anchura del tejido a extirpar (cono). Debe estar montado en un colposcopio para la correcta evaluación de la extensión de la lesión y la dirección controlada del haz luminoso del láser, el cual ocasiona que la energía, al ser absorbida por el agua intracelular, vaporice el tejido. La terapia de escisión o ablación a obtener mediante este equipo requiere de un margen de 3 mm a 4 mm de tejido exocervical normal y una profundidad de al menos 7 mm para incluir las glándulas endocervicales. Se necesita la aplicación de anestesia local.

Al final de este capítulo se encontrarán los apéndices normativos 1, 2 y 3 de la Norma Oficial Mexicana para el diagnóstico y el tratamiento de esta lesión. Su aplicación es obligatoria para el sector público, social y privado

## **Prevención**

### *Las vacunas que desarrollaron Zhou y colaboradores*

Se sabe que la probabilidad de contraer esta infección a lo largo de la vida es de alrededor de 75%. Los grupos etáricos más vulnerables se encuentran por debajo de los 30 años, con una prevalencia casi de 60%. Para que se presente una lesión premaligna, no sólo es necesaria la presencia de este virus, si no que las causas pueden ser múltiples factores; en pocos casos tal vez pueda presentarse como un único factor desencadenante. Entre más persista la infección por el virus del papiloma humano, es más probable que se trate de serotipos altamente oncogénicos, ya que la mayoría de las lesiones causadas por el VPH de bajo riesgo tienden a desaparecer espontáneamente en un promedio de 4 a 8 meses.

La vacunación profiláctica (gardasil y cervarix) ya está aprobada para su aplicación en México; el gardasil es tetravalente, ya que actúa contra los VPH 6, 11, 16 y 18; la vacuna cervarix es bivalente y previene la infección contra los serotipos 16 y 18, pero tiene una reacción cruzada contra tipos de alto riesgo como el 31 y el 45, posiblemente gracias a su adyuvante, el ASO<sub>4</sub>, por lo que se puede pensar que es tetravalente (pero no fue elaborada con este fin), por lo que incrementa la protección hasta 80% de los VPH de alto riesgo. Ya se contempla para su uso en la NOM-014-SSA2-1994 modificada, publicada en 2007.

Estas dos vacunas a partir de partículas tipo virus, expresando los genes L1 y L2 de VPH 16 en células eucariontes. Posteriormente otros científicos detallaron la técnica y demostraron que solo L1 era suficiente para el ensamble de las partículas de virus. Últimamente se han reportado resultados exitosos con la aplicación de la vacuna profiláctica de partículas de virus de L1 en 2 pruebas multicéntricas, y mostraron protección cercana a 100% contra la infección del VPH 16 y VPH 18 (bivalente), la cual ya está en el mercado, lo mismo que la vacuna tetravalente, que además de cubrir los tipos 16 y 18 actúan contra el 6 y el 11. Se aplican a intervalos de 0, 2 y 6 meses por vía intramuscular entre los 9 y 26 años de edad (véase NOM-2014), en pacientes que no hayan iniciado actividad sexual o que no muestren infección activa por el papiloma; la protección dura 5 años, según refieren algunos autores. Para su aplicación debe consultarse previamente al ginecólogo e identificar la candidata ideal, ya que el costo de la vacuna sigue siendo alto.

También los elementos preventivos deben estar canalizados hacia el conocimiento de los factores de riesgo en la población, a fin de eliminarlos o modificarlos y disminuir la tasa de presentación de la enfermedad.

La quimioprevención se fundamenta en estudios epidemiológicos donde se observa deficiencia de folatos en el cuello uterino en pacientes usuarias de anticonceptivos orales, quienes desarrollan una enfermedad premaligna. Se ha demostrado mejoría significativa en usuarias que toman anticonceptivos y tienen diagnóstico de NIC I y II, con la administración diaria de 10 mg de ácido fólico vía oral, durante un lapso de 3 a 6 meses.

Otros agentes de tipo retinoide modulan el crecimiento normal del epitelio e inhiben o aumentan la diferenciación y maduración de célu-

las y tejidos. Varios estudios reportan un efecto protector de la vitamina A frente a la historia natural de las lesiones premalignas del cérvix, en donde la displasia leve y moderada tiene mayores porcentajes de regresión espontánea, aunque no sucede igual con la displasia severa y el Ca In Situ, en el cual no se tiene el mismo resultado.

A continuación apuntaremos las recomendaciones de los Centers for Disease Control de Estados Unidos en 2010.

- Vacunación rutinaria entre los 11 y 12 años; puede iniciar desde los 9 años de edad
- Se pueden vacunar entre los 13 y 26 años (no haber iniciado relaciones sexuales)
- No se ha demostrado beneficio significativo para la vacunación después de los 26 años
- Vacunar antes de que exista riesgo potencial de IVPH
- Se ha demostrado que la vacunación reduce significativamente el riesgo de las lesiones precursoras del cáncer y del cáncer del cuello uterino
- Con citología anormal en la que exista un riesgo potencial de infección por VPH 16-18. Aunque no es terapéutica, se recomienda, ya que puede proteger contra virus incluidos en la vacuna y que no se hayan contagiado
- Siempre informar que la vacuna no es terapéutica
- Anteriormente se realizaban evaluaciones antes de la vacunación; actualmente no se recomienda dicha evaluación de vacunación (captura de híbridos, anticuerpos, etcétera).
- En pacientes con condilomas o con el antecedente de esta infección, hay un riesgo elevado de papiloma 6 y 11. Aun así, se recomienda la vacunación, pues puede proteger contra virus incluidos en la vacuna y que no tengan el antecedente de infección
- Aunque para algunos autores es debatible la vacunación en la lactación, sí está indicada la inmunización
- En pacientes con alguna inmunodeficiencia se puede aplicar la vacuna, haciendo saber que el efecto no puede ser el deseado en comparación con mujeres sin patología en su sistema inmunológico

Autores mexicanos (G. Granados, R. Arrieta, L. de Cantú) apuntan atinadamente que los resultados se pueden observar entre los 5 y 10 años posvacunación, disminuyendo las lesiones intraepiteliales de alto grado hasta en 50% aproximadamente, evitando se llegue a la neoplasia invasora. Es importante lo que refieren: que las muertes por cáncer de cuello uterino se observarán dentro de varios años y que por el momento no se tiene esa información contundente en mujeres mexicanas. Anotan que el seguimiento debe continuar mediante la citología cervical, que la vacunación en hombres es aceptada y que se recomienda la inmunización tetravalente para prevenir los condilomas genitales.

## Seguimiento

El control se hace mediante exámenes de CC y colposcopia, a los 6 meses posteriores al tratamiento. Después de manera anual por 5 años, para concluir cada 2 años durante toda la vida. No está lejos la tipificación de los VPH para poder identificar los de poder oncógeno y así poder tratarlos, y vigilar los de baja o ninguna acción nociva en el cuello uterino, para su seguimiento y vigilancia hasta que se resuelva de manera espontánea.

## Bibliografía

- BELLER, U. Y R. N. Abu-Rustum. "Cervical Cancer after Human Papillomavirus Vaccination", *Obstetrics Gynecol.* 2008, pp. 550-551.
- CASTLE, P., M. Schiffman y C. M. Weeler. "Original Research: Evidence for Frequent Regression of Cervical Intraepithelial Neoplasia-grade 2", *Obstet Gynecol.* 113, 2009, pp. 18-25.
- GRANADOS-GARCÍA, M., O. Arrieta Rodríguez y D. Cantú de León. *Oncología y cirugía.* 1a ed., Manual Moderno, México, DF, 2013.
- HERRERA-GÓMEZ, A. y M. Granados-García. *Manual de oncología. Procedimientos médico-quirúrgicos.* 5a ed., McGraw-Hill, México, DF, 2013.

- HUH WARNER, K., M. Sideri y M. Stoler. "Relevance of Random Biopsy at the Transformation Zone When Colposcopy Is Negative", *Obstetrics and Gynecology*. 24 (4), 2014, pp. 670-678.
- MASSAD, L. S., J. Jeronimo, H. A. Katki y M. Schiffman. "National Institutes of Health/American Society for Colposcopy and Cervical Pathology Research Group. The Accuracy of Colposcopic Grading for Detection of High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia", *J Low Genit Tract Dis*. 3, 2009, pp. 137-144.
- MODIFICACIÓN DE LA NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-014-SSA2-1994-2006, para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer del cuello uterino (modificación 2014).
- MOSCICKI, A. B., Y. Ma, C. Wibbelsman, A. Powers *et al.* "Risk for Cervical Intraepithelial Neoplasia 3 among Adolescents and Young Women with Abnormal Cytology", *Obstetrics Gynecol*. 2008, pp. 1335-1341.
- ORBO, A., T. Arnesen, M. Arnes y B. Straume. "Resection Margins in Conization as Prognostic Marker for Relapse in High-Grade Dysplasia of the Uterine Cervix in Northern Norway: A Retrospective Long-Term Follow-Up Material", *Gynecol Oncol*. 93 (2), 2004, pp. 479-483.
- PRETORIUS, R. G., W. H. Zhang, J. L. Belinson, M. N. Huang, L. Y. Wu, X. Zhang *et al.* "Colposcopically Directed Biopsy, Random Cervical Biopsy, and Endocervical Curettage in the Diagnosis of Cervical Intraepithelial Neoplasia II or Worse", *Am J Obstet Gynecol*. 191, 2004, pp. 430-434.
- ROSAI, J. y L. V. Ackerman. *Patología quirúrgica*. 10a ed., AMOLCA, Caracas, 2013.
- SADLER, L., A. Saftlas, W. Wang, M. Exeter, J. Whittaker y L. McCowan. "Treatment for Cervical Intraepithelial Neoplasia and Risk of Preterm Delivery", *JAMA*. 291 (17), 2004, pp. 2100-2106.
- SECRETARÍA DE SALUD. *Programa de acción. Cáncer cérvico-uterino*. 1a ed., Secretaría de Salud, México, 2002.
- SIEBERS, G. A., J. J. P. M. Klinkhamer, M. Arbyn, O. A. Raifu *et al.* "Cytologic Detection of Cervical Abnormalities Using Liquid-Based Comparades with Conventional Cytology: A Randomized Contrlled Trial", *Obstetrics Gynecol*. 2008, pp. 1327-1334.
- SKIMMER, E. N., P. A. Gehrig y L. Van Le. "High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions: Abbreviating Posttreatment Surveillance", *Obstet Gynecol Surv*. 59 (6), 2004, pp. 430-431.

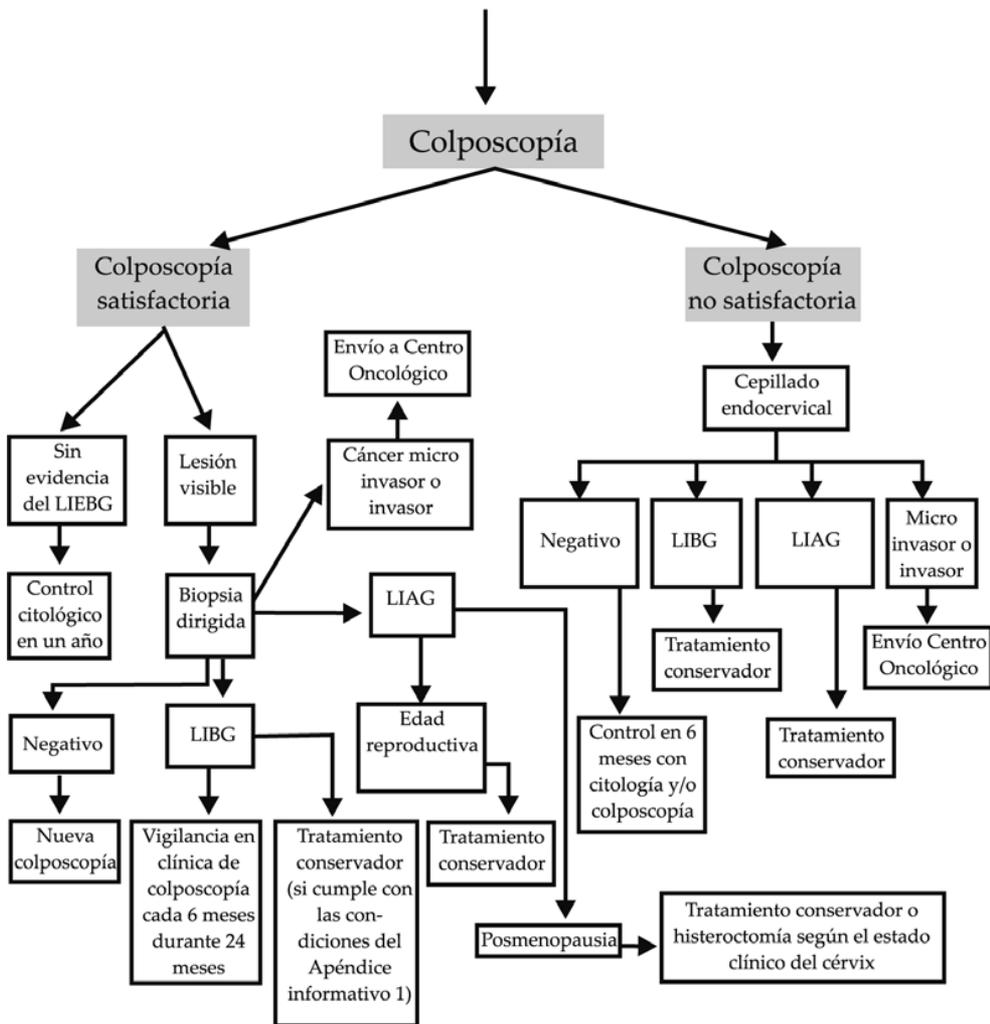
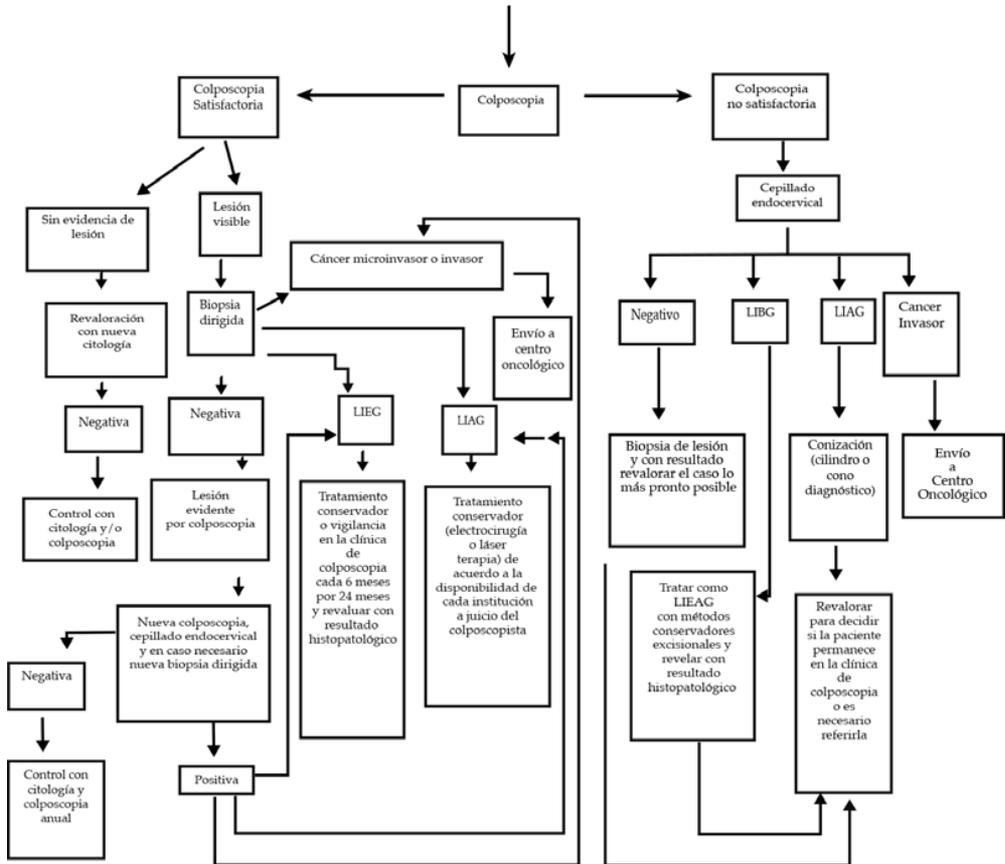


Diagrama 1. Apéndice normativo 1

## Citología Lesión Escamosa Intraepitelial de Alto Grado



**Diagrama 2.** Apéndice normativo 2

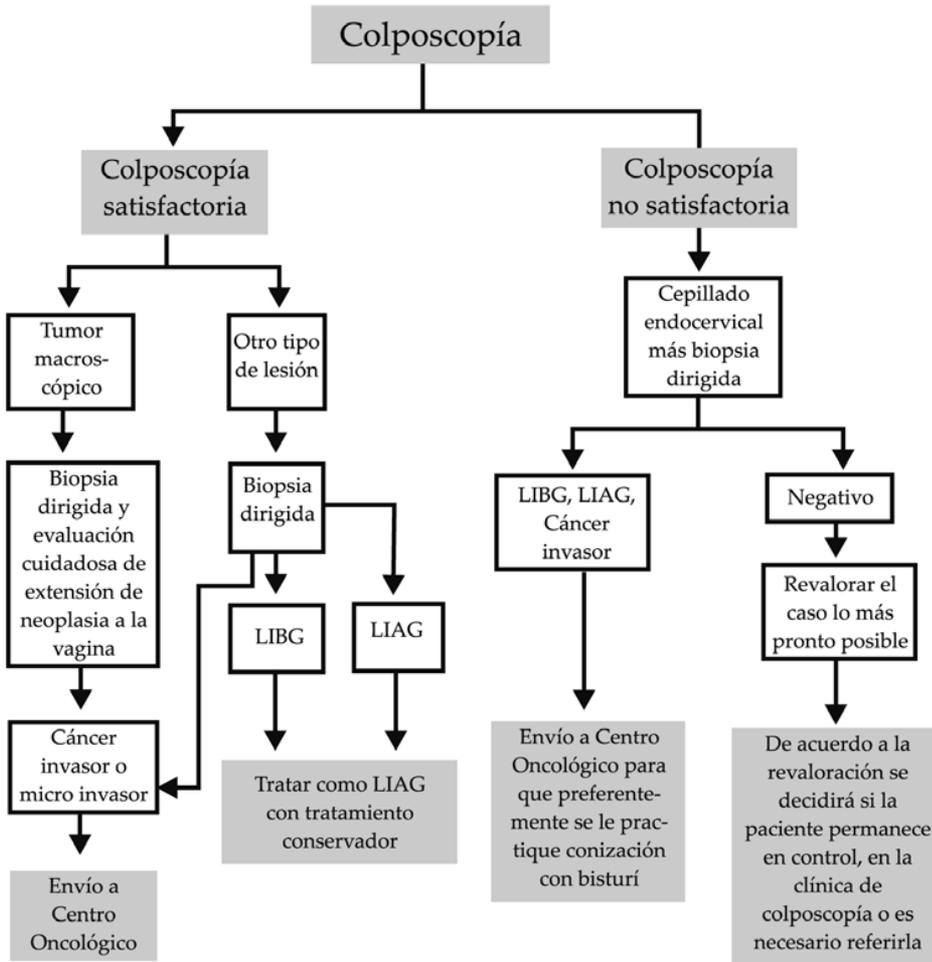


Diagrama 3. Apéndice normativo 3

## 38. CÁNCER DEL CUELLO UTERINO

*Pedro G. Coronel B.<sup>15</sup> y Raúl E. Guzmán G.<sup>16</sup>*

El carcinoma cérvico uterino (CaCu) en México tienen una incidencia y una mortalidad alta después de la neoplasia mamaria maligna a partir de 2006, similar a otros países en desarrollo de Centroamérica, Sudamérica, África y Asia. De hecho, ocupa el segundo lugar mundial entre los cánceres ginecológicos, el primero entre las neoplasias ginecológicas de países no industrializados y el décimo en las naciones occidentales desarrolladas.

Las características de esta neoplasia maligna la hacen especialmente sensible a la detección oportuna, por su larga evolución desde etapas preinvasoras hasta su transformación en un tumor maligno; en efecto, la situación anatómica de fácil acceso, toma sencilla, eficaz y económica de la citología cervical o frotis de Papanicolaou (cc) permite descubrir de manera temprana las lesiones antes de su progresión a carcinoma; por ello, la cc resulta beneficiosa en el tamizaje poblacional. Por desgracia, como se apuntó en el capítulo anterior, el número de muertes no ha disminuido en los últimos 40 años en los países subdesarrollados, como sí acontece en las naciones industrializadas. Esto no es debido a mejoras terapéuticas, sino más bien a la oportunidad del diagnóstico en el nivel poblacional por medio de la cc. Convendría en el caso de nuestro país redefinir las estrategias de este programa para obtener el impacto deseado.

---

<sup>15</sup> Pedro Guillermo Coronel Brizio es investigador del Instituto de Ciencias de la Salud en la UV y está adscrito al Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga y al Centro Estatal de Cancerología Dr. Miguel Dorantes Mesa.

<sup>16</sup> Raúl Enrique Guzmán García es cirujano oncólogo (certificado), adscrito al Centro Estatal de Cancerología Dr. Miguel Dorantes Mesa, SESVER.

## Epidemiología

Las tasas de incidencia ajustadas por edad varían desde 10 por 100 000 mujeres en países industrializados a más de 40 por 100 000 mujeres en algunas naciones en vías de desarrollo. En México, en 2000, la tasa se ubicó en 19.4 por 100 000 mujeres mayores de 25 años.

El CaCu en México presenta una de las tasas de incidencia más altas en el ámbito mundial. Durante el periodo 1990-1994 fue el causante de más de 21 000 fallecimientos, es decir, 350 muertes como promedio mensual o, dicho de otra manera: una mujer muere cada dos horas por esta causa. La tasa más alta de mortalidad por CaCu se presenta en el grupo de mujeres de 65 o más años de edad, seguida del grupo de 45 a 64 años, que registró una tasa de 30 por cada 100 000 mujeres del grupo. El número de defunciones por esta patología en 2000 mostró una ligera tendencia a la alza de 8.7% con relación a 1990. Los grupos de edad más afectados se encuentran por arriba de los 45 años de edad.

Según muestra el Programa de Acción: Cáncer Cérvico Uterino, durante 2000, 61% de las defunciones por CaCu ocurrieron en 10 estados de la república (Estado de México, Veracruz, Distrito Federal, Jalisco, Puebla, Oaxaca, Michoacán, Guanajuato, Chiapas y Guerrero), pero las tasas más altas de mortalidad registradas en mujeres mayores de 25 años se presentaron en Nayarit, Morelos, Yucatán, Chiapas, Campeche, Veracruz, Michoacán, Guerrero, San Luis Potosí, con cifras superiores a 22 muertes por cada 100 000 mujeres.

Atendiendo a su nivel de escolaridad, durante 2000 el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) informa que del total de pacientes fallecidas a causa del CaCu, 30.6% era analfabeta, 21.9% contaba con menos de 3 años de primaria y 13.8% tenía de 3 a 5 años de educación primaria. Como se aprecia, la deficiencia educativa aunada a la pobreza, a la inequidad, al escaso acceso a la información y a la limitada cobertura de los servicios de salud a nivel nacional, entre otros factores, hacen que se dificulte en gran medida el descenso de la morbi-mortalidad por esta enfermedad.

## Factores de riesgo

Los factores de riesgo son los mismos que para la neoplasia intraepitelial del cuello uterino. Por tanto, sólo los enunciaremos: ser mujeres mayores de 25 años, nunca haberse realizado el estudio de Papanicolaou, iniciar relaciones sexuales antes de los 18 años de edad, tener múltiples parejas sexuales, infectarse con el virus del papiloma humano (VPH); además, el tabaquismo, la desnutrición, la deficiencia en vitaminas A, C, E y folatos, multiparidad y enfermedades inmunosupresoras, por ejemplo, la infección por VIH, donde se incrementa el riesgo por descenso significativo en la proliferación de células T.

Como ya fue comentado, el uso prolongado de anticonceptivos orales puede resultar un factor que favorece la persistencia de la infección por VPH y su progresión a una enfermedad premaligna. Aunque por sí sólo no sea el causante del cáncer de cérvix, recordemos que en ocasiones la progresión de la NIC a cáncer invasivo viene determinada por la infección persistente del VPH.

## Detección y diagnóstico

Como puede suponerse el objetivo es identificar en estadios tempranos a la paciente portadora de un cáncer, con la finalidad de proporcionar un tratamiento para este tipo de neoplasia más eficaz, a un costo menor, mejorando el pronóstico y la calidad de vida de las pacientes. Recordar que el frotis de Papanicolaou es sólo un método de búsqueda cuya principal aplicación debe hacerse en la paciente asintomática.

La CC puede indicar la existencia de una neoplasia invasora, de la cual debemos tomar una biopsia horaria (en el radio de las 12, 3, 6 y 9 h) si no existe lesión macroscópica a la inspección por espéculo vaginal. Pero de preferencia se sugiere enviarla a un examen colposcópico para la toma dirigida de la biopsia cervical como un segundo paso diagnóstico.

En caso de tumor macroscópico en el cuello uterino, se practicará una biopsia abarcando tejido sano y tumoral, evitando tomarlo directa-

mente de la neoplasia, pues el diagnóstico histológico puede ser reportado como "material necrótico" o "inadecuado para el diagnóstico", en cuyo caso sería imposible corroborar la histología del cáncer. Si en la biopsia se reporta microinvasión estamos obligados a realizar un cono diagnóstico para su confirmación y descartar áreas de franca invasión al estroma. Es de vital importancia la visualización directa del cuello uterino. Si encontramos una franca neoplasia cervical, la biopsia directa de la lesión es la indicada en ese momento, a costa de la citología, ya que esta última pierde su efectividad y puede dar falsos negativos en presencia de un evidente tumor de características malignas. La misma necrosis tumoral, el sangrado o la infección ocultan el diagnóstico citológico.

Otras técnicas diagnósticas como la microcolpohisteroscopia, que se basa en el estudio del canal endocervical y la cervicografía, han sido desplazadas en nuestro país por el análisis colposcópico.

Los marcadores tumorales como el antígeno del carcinoma de células escamosas, el antígeno carcinoembrionario y el CA 125 carecen de valor clínico.

### **Tipos anatomopatológicos**

Según cuál sea la conformación histológica del cérvix, se pueden identificar principalmente tres variedades: el carcinoma epidermoide (puede ser queratinizante, no queratinizante, verrugoso, condilomatoso y papilar), que deriva del epitelio escamoso, lo encontramos presente en 85% a 90% de los casos, seguido del adenocarcinoma en sus diferentes subtipos (mucinoso, endometriode, de células claras, seroso y mesoéfrico), que se origina del tejido glandular del endocérvix; se observa en 5% de los casos. El carcinoma adenoescamoso tiene una incidencia menor a 2%, que combina diferentes epitelios (glandular y escamoso) y su comportamiento es muy agresivo. Otros tipos menos frecuentes son: carcinoma de células hialinas, adenoideo quístico, indiferenciado, de células pequeñas y tumor carcinoide (Scully, 1994). Dependiendo de su grado

de diferenciación puede ser: diferenciado, moderadamente diferenciado e indiferenciado.

### **Cuadro clínico**

El síntoma asociado a esta enfermedad que se presenta con mayor frecuencia es el sangrado transvaginal indoloro, silencioso, por lo general de color rojo rutilante. Puede estar acompañado de coágulos cuando hay hemorragia. Otra característica importante es su presencia fuera del periodo menstrual regular o después de la relación sexual e higiene vaginal diaria. A medida que progresa la enfermedad, los sangrados se hacen más frecuentes y de mayor duración hasta que prácticamente no cesan; pueden acompañarse de un olor fétido.

El cuadro clínico en etapas avanzadas de la enfermedad incluye rectorragia, disuria y hematuria, que hacen pensar en la existencia de fístula, infiltración del tumor a vejiga o recto. También puede encontrarse dolor en el ángulo costovertebral secundario a obstrucción del uréter, por extensión de la neoplasia a parametrios, dolor y/o edema de miembro(s) inferior(es) por compromiso del nervio ciático y bloqueo del retorno linfático y venoso. A la exploración directa del cérvix con espejo vaginal podemos observar en estadios iniciales áreas hiperhémicas, erosiones y úlceras que al simple contacto causan sangrado. La neoplasia por lo común crece en el ectocérvix (exofítica) y las lesiones denominadas en "barril" nacen e infiltran el canal endocervical (endofíticas). En presencia de tumores voluminosos suele existir invasión a vagina u órganos adyacentes; el cuidado en su manipulación representa evitar una hemorragia masiva, en ocasiones de tipo incoercible, en cuyo caso se presenta la necesidad urgente de efectuar una ligadura de arterias hipogástricas o la colocación de colpostatos hemostáticos.

El diagnóstico diferencial se hace con chancros, tuberculosis genital, amebiasis y condiloma acuminado, aunque también pueden ser concomitantes con el cáncer. La biopsia para el diagnóstico diferencial es prioritaria. La extensión por infiltración directa de órganos adyacentes y las metástasis a ganglios pélvicos constituyen las formas primarias

de diseminación. La propagación a ganglios ilíacos comunes y aórticos así como la diseminación hemática y metástasis peritoneales se presentan en etapas tardías de la patología. La palpación de los ganglios supraclaviculares izquierdos o inguinales indica un mal pronóstico. Los síntomas generales en estadios avanzados incluyen ataque al estado general, pérdida de peso, anemia y síndrome urémico.

### **Estadificación**

Las normas para estadificar el CaCu establecidas por la FIGO se determinan a partir de los datos obtenidos en la inspección y palpación del cérvix, la vagina, la pelvis, el abdomen y los ganglios supraclaviculares. Es importante el tacto vaginal para determinar si el tumor está limitado al cérvix (I B), si se ha extendido hacia los dos tercios superiores (II A) o si involucra la totalidad de la vagina (III A). Mediante el tacto rectal se evalúa la elasticidad de ambos parametrios: una consistencia dura en alguna parte de su trayecto (II B) o hasta la pared pélvica (III B) es evidencia de una extensión de la enfermedad. En casos avanzados, la invasión a la mucosa rectal o vaginal (IV A) no evidente (fístula) requiere confirmación mediante biopsia y el apoyo en el reconocimiento físico. Los estudios de cistoscopia, rectoscopia, pielografía intravenosa, radiografía de tórax, biometría hemática y pruebas de la función hepática nos ayudan a determinar la extensión de la enfermedad y a descartar el padecimiento metastásico (IV B) (véase el cuadro 1.)

La tomografía, la resonancia magnética y la linfangiografía tienen escasa especificidad y sensibilidad, no superior a 35 %, en la detección del crecimiento ganglionar pélvico y para-aórtico, y son métodos poco fiables para valorar la extensión de esta patología. Se ha demostrado una discrepancia entre la valoración de la estadificación clínica y la quirúrgica, que varía de 25% a 40%. La estadificación quirúrgica es propuesta por algunos autores pues reconoce la enfermedad ganglionar pélvica y para-aórtica, utiliza campos extendidos de radioterapia en el tratamiento de enfermas con mal pronóstico y puede rescatar a algunas de estas pacientes mediante el conocimiento de las metástasis

linfáticas. Se emplea en algunos hospitales con fines de investigación, pero su indicación es muy controvertida.

**Cuadro 1.** Clasificación del CaCu por la FIGO (1997)

<i>Estadio</i>	<i>Descripción</i>
I	Carcinoma el cuello uterino (CaCu) confinado al útero (la extensión al cuerpo uterino no se tiene en cuenta)
IA	CaCu microinvasor solo diagnosticado mediante el microscopio. Todas las lesiones microscópicamente visibles
IA1	Invasión al estroma de 3 mm o menos de profundidad y 7 mm o menos de extensión horizontal
IA2	Invasión al estroma superior a los 3 mm pero inferior a 5 mm con una extensión horizontal de 7 mm o menos
IB	Lesión clínicamente visible confinada al cuello uterino o lesión microscópica superior al estadio IA2
IB1	Lesión clínicamente visible de 4 cm o menos en su diámetro mayor
IB2	Lesión clínicamente visible de más de 4 cm en su diámetro mayor
II	El CaCu rebasa el útero pero no invade la pared pélvica ni el tercio inferior de vagina
IIA	Tumor sin invasión a parametrios
IIB	El tumor invade parametrios sin llegar a la pared pélvica
III	El tumor se extiende a la pared pélvica y/o afecta el tercio inferior de la vagina
IIIA	Tumor que invade el tercio inferior de la vagina, sin extensión parametrial a la pared pélvica
IIIB	Tumor se extiende a la pared pélvica y/o causa hidronefrosis o riñón no funcional
IVA	Tumor que invade la mucosa vaginal o rectal o se extiende más allá de la pelvis (el edema ampolloso no basta para clasificarlo en estadio IVA)
IVB	Metástasis a distancia

## Tratamiento

Para el cáncer de cuello uterino (CACU) el factor más importante es la elección de tratamiento. Sin embargo, otros factores que afectan esta decisión incluyen la ubicación exacta del CACU, el tipo de cáncer (de células escamosas o adenocarcinoma), la edad, la condición física general y el deseo de tener hijos.

Estadio 0 (carcinoma en situ). Aunque el sistema de estadificación clasifica el carcinoma in situ (CIS) como la forma más temprana del cáncer, a menudo se piensa que es un precáncer. Eso es porque las células cancerosas en CIS no están solamente en la capa superficial del cuello uterino sino que han llegado a las capas más profundas del epitelio sin romper la membrana basal, llegar al estroma y convertirse en invasor.

Opciones de tratamiento para el carcinoma de células escamosas in situ son los mismas que para la lesión intraepitelial escamosa del cuello uterino (displasia o neoplasia intraepitelial cervical [NIC]). Las opciones incluyen la criocirugía, cirugía láser, el procedimiento de escisión electroquirúrgica (LEEP/LEETZ) y conización fría del cuchillo.

Para adenocarcinoma in situ, generalmente se recomienda la histerectomía. Para las mujeres que desean tener hijos, el tratamiento con una biopsia de cono puede ser una opción. El espécimen del cono no debe tener células cancerosas a menos de un centímetro de los bordes, y la paciente debe ser vigilada estrechamente cada 6 meses durante los primeros dos años y, después, anualmente, durante toda su vida. Después de que la mujer haya completado su gesta, se recomienda una histerectomía.

Una histerectomía simple es también una opción para el tratamiento del carcinoma de células escamosas in situ y se justifica si recurre después de otros tratamientos o en márgenes positivos en el cono biopsia. Todos los casos de CIS pueden curarse con un tratamiento adecuado. Sin embargo, cambios precancerosos pueden reaparecer (recurrir) en el cuello uterino o en la vagina, así que es muy importante para el médico el seguimiento estrecho. Esto incluye el seguimiento con exámenes regulares de Papanicolaou con colposcopia.

Estadio IA. Se divide en etapa IA1 y etapa IA2.

Etapa IA1: para esta etapa se tienen tres opciones para no intervenir en futuras gestaciones: primero se extrae el cáncer con una biopsia de cono con márgenes libres y luego debe haber una estrecha vigilancia por si recurre.

Si la biopsia de cono no elimina todo el cáncer (o si ya tiene su gesta completa), se practicará una histerectomía extrafascial. Si hay permeación linfática o vascular, puede necesitar una histerectomía radical con extirpación de los ganglios linfáticos pélvicos. Para las mujeres que aún quieren ser capaces de tener hijos, puede hacerse una traquelectomía radical en vez de la histerectomía radical.

Etapa IA2: hay tres opciones de tratamiento; puede realizarse una histerectomía radical con extirpación de ganglios linfáticos de la pelvis, la braquiterapia con o sin radioterapia externa a la pelvis. En casos muy selectos, se puede efectuar la traquelectomía radical con extirpación de ganglios linfáticos pélvicos, si aún la paciente desea tener hijos; si hay metástasis en cualquier ganglio linfático pélvico durante la cirugía, se sugiere efectuar linfadenectomía aórtica, aunque no se considera como tratamiento estándar. Cualquier tejido extirpado en la cirugía será examinada en el laboratorio de patología para ver si el cáncer se ha diseminado más allá de lo esperado o si hay márgenes positivos en la pieza quirúrgica. Si el cáncer se ha diseminado a los parametrios o a los ganglios linfáticos, generalmente se recomienda la radioterapia más aplicación de braquiterapia. La quimioterapia se administrará como radiosensibilizante. Si el informe de patología dice que la pieza quirúrgica tiene tumor en los márgenes, también es tratada con radiación pélvica (dada con quimioterapia con cisplatino). Se aconseja la braquiterapia.

Estadio IB se divide en Estadio IB1 y Estadio IB2, etapa IB1:

Hay tres opciones disponibles: el tratamiento estándar es una histerectomía radical con extirpación de ganglios linfáticos de la pelvis. También se eliminan algunos ganglios linfáticos paraaórticos, para ver si el cáncer se ha propagado allí. Si las células cancerosas se encuentran en los bordes de los tejidos eliminados (márgenes positivos) o si las células cancerosas se encuentran en los ganglios linfáticos durante esta operación, la radioterapia se administra junto a la quimioterapia después de la cirugía.

La segunda opción de tratamiento es la radiación con la braquiterapia y radioterapia externa. Traquelectomía radical con extirpación de ganglios linfáticos pélvicos (y algunos paraaórticos) es una opción si el paciente todavía quiere tener hijos.

Etapa IB2: hay tres opciones disponibles; el tratamiento estándar es la combinación de quimioterapia con cisplatino y radioterapia a la pelvis y la braquiterapia. Otra opción es histerectomía radical con extirpación de ganglios linfáticos pélvicos (y algunos paraaórticos). Si las células cancerosas se encuentran en los ganglios linfáticos extirpados, o en los márgenes, la terapia de radioterapia con la quimioterapia después de la cirugía es obligatoria.

Algunos médicos aconsejan la radiación con quimioterapia (primera opción) seguida de una histerectomía.

El estadio II se divide en estadio IIA y estadio IIB:

Etapa IIA1 y 2: el tratamiento para esta etapa depende del tamaño del tumor. Una opción de tratamiento es la radioterapia externa y la braquiterapia. Esto a menudo se recomienda si el tumor es mayor de 4 cm. La quimioterapia con cisplatino se dará junto con la radiación. Algunos expertos recomiendan extirpar el útero después de la terapia de radiación para evitar la recurrencia local. Si el cáncer no es mayor de 4 cm, se puede tratar con una histerectomía radical y la extirpación de ganglios linfáticos de la pelvis (y algunos paraaórticos en la zona). Si el tejido extirpado en la cirugía muestra células cancerosas en los márgenes o cáncer en los ganglios linfáticos, se recomienda la radioterapia a la pelvis junto con la quimioterapia y, posteriormente, la braquiterapia.

Etapa IIB: la radioterapia junto a la quimioterapia con cisplatino y después aplicación de braquiterapia. A veces pueden administrarse otros medicamentos de quimioterapia con cisplatino.

Etapa III y IVA. La radioterapia en conjunto con la quimioterapia es el tratamiento adecuado.

Si el cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos (especialmente los de la parte superior del abdomen), puede ser una señal de que el cáncer se ha extendido a otras áreas del cuerpo. Algunos expertos recomiendan revisar los nódulos linfáticos para el cáncer antes del tratamiento con radiación. Una manera de hacerlo es mediante cirugía.

Otra forma es hacer una exploración de TC o RM para ver el volumen de los ganglios linfáticos. Los ganglios linfáticos que son más grandes que lo normal son más propensos a tener cáncer. Los estudios de extensión son prioritarios para descartar enfermedad metastásica

Etapa IVB en esta etapa, el cáncer se ha diseminado fuera de la pelvis a otras áreas del cuerpo. El cáncer de cuello uterino en estadio IVB generalmente no se considera curable. Las opciones de tratamiento incluyen la terapia de radiación para aliviar los síntomas del cáncer que se ha diseminado a las áreas cerca del cuello uterino o a sitios distantes (tales como los pulmones o el hueso). A menudo se recomienda quimioterapia. Los regímenes más estándares utilizan un compuesto de platino (como cisplatino o carboplatino) junto con otro medicamento como el paclitaxel (Taxol), gemcitabina (Gemzar) o topotecán. Las drogas específicas bevacizumab (Avastin) pueden administrarse junto con quimioterapia. Los ensayos clínicos están probando otras combinaciones de medicamentos de quimioterapia, así como algunos otros tratamientos experimentales.

El CACU que aparece posterior tratamiento se llama cáncer recurrente. El cáncer puede recurrir localmente (en los órganos pélvicos cerca del cuello uterino) o en áreas distantes (extensión a través del sistema linfático o del torrente sanguíneo a órganos como los pulmones o huesos).

Si el cáncer ha recurrido centralmente en la pelvis solamente sin evidencia de extensión a otros órganos fuera de la pelvis, la cirugía extensa (por exenteración pélvica) puede ser una opción para algunos pacientes. Esta operación puede tratar con éxito el 40% a 50% de los pacientes. A veces puede usarse radiación o quimioterapia para tratamiento paliativo (tratamiento para aliviar los síntomas pero no se espera la curación).

Si el cáncer ha recurrido en un área distante, puede utilizarse quimioterapia o radioterapia para tratar y aliviar los síntomas específicos. Si se utiliza la quimioterapia, debe entenderse los objetivos y limitaciones de esta terapia. A veces la quimioterapia puede mejorar su calidad de vida, y otras veces puede minimizarla. De 15% a 25% de los pacientes puede responder al menos temporalmente a la quimioterapia.

## Situaciones especiales de tratamiento

### *Cáncer del muñón cervical*

En la actualidad es rara la indicación de la histerectomía subtotal. Sólo en contados casos se hace la extirpación uterina por razones obstétricas, en la cual la rapidez del procedimiento es de vital importancia para la vida de la paciente. El tratamiento es similar al del CaCu con útero intacto, pero se prefiere utilizar la radioterapia como tratamiento de elección en etapas por arriba del IA2. Presenta el inconveniente de que, al no haber cuerpo uterino, limita la cantidad de cesio intracavitario (braquiterapia), lo que disminuye las dosis a tejidos parametriales y, por lo tanto, requiere dosis de radiación externa mayores a las normalmente utilizadas. Incrementa la morbilidad intestinal, pero los índices de sobrevida son similares al del cáncer con útero intacto, estadio por estadio.

### *Hallazgo de cáncer invasor en la histerectomía simple*

En ocasiones se diagnostica cáncer invasor en algunas pacientes operadas de histerectomía simple por enfermedad benigna en el estudio anatomopatológico posterior. Ello no debería ocurrir si se tiene en cuenta que uno de los principales diagnósticos a descartar para efectuar la histerectomía es precisamente la neoplasia maligna del cérvix. El tratamiento en el estadio IA2 y IB consiste en complementarla con vaginectomía superior, linfadenectomía pélvica y extirpación quirúrgica de ambos parametrios para descartar enfermedad residual o, de preferencia, la teleterapia postoperatoria en cualquiera de los estadios clínicos.

## Pronóstico

La causa más frecuente de fallecimiento es la insuficiencia renal con uremia, como consecuencia de la obstrucción bilateral de los uréteres. Otras

formas menos frecuentes son la insuficiencia respiratoria por metástasis, la hemorragia y la desnutrición. Los factores pronósticos incluyen:

- a) La afectación de los ganglios pélvicos, que es el indicador más importante para las metástasis a ganglios retroperitoneales. De presentarse cuatro o más linfáticos positivos la sobrevida no llega a 50% a 5 años.
- b) Estadio clínico. La supervivencia declina en relación al avance de la enfermedad como lo comentamos con anterioridad en este capítulo.
- c) Con la afectación de ganglios para-aórticos la sobrevida a 5 años varía de 10% a 40%, independientemente del tratamiento ofrecido (RTP o linfadenectomía).
- d) Los tumores mayores de cuatro centímetros se relacionan con la afectación a ganglios al igual que la recurrencia y las metástasis a distancia.
- e) El crecimiento del tumor en “tonel” se relaciona con el peor pronóstico, pero se piensa que se debe más a su tardía detección que al patrón de crecimiento.
- f) El tipo histológico y grado de diferenciación son factores de gran importancia en el rápido crecimiento y diseminación temprana de la enfermedad. Los tumores indiferenciados, el carcinoma de células pequeñas y el adenoescamoso se caracterizan por un mayor número de metástasis extrapélvicas y la menor esperanza de vida a los 5 años.
- g) Otros factores: extensión a parametrios del tumor, expresión del gen Bcl-2 y el c-myc y la infección por papiloma virus humano.

## Bibliografía

- BECKMANN, R. B. C. *et al.* *Obstetricia y ginecología*. 7a ed., The American College of Gynecologists and Obstetricians, Estados Unidos, 2015.
- BURKMAN, T. R. *et al.* *Gynecologic Oncology and Critical Care*. 6a ed., The American College of Gynecologists and Obstetricians, Washington, 2015.

- CLARKE-PEARSON, D. L y J. T. Soper. *Manejo del cáncer ginecológico*. 1a ed., AMOLCA, Reino Unido, 2011.
- DISAIA, J. P. y T. W. Creasman. *Oncología ginecológica clínica*. 6a ed., Ediciones Harcourt, España, 2002.
- FLORES-FLORES, G. *Oncología ginecológica*. 1a ed., Trillas, México, 2011.
- GRANADOS-GARCÍA, M., O. Arrieta Rodríguez, y D. Cantú de León. *Oncología y cirugía*. 1a ed., Manual Moderno, México, 2013.
- HERRERA-GÓMEZ, A. y M. Granados-García. *Manual de oncología. Procedimientos médico-quirúrgicos*. 5a ed., McGraw-Hill, México, 2013.
- KUMAS, V., A. K. Abbas y C. J. Aster. *Patología estructural y funcional*. 9a ed., Elsevier, España, 2015.
- SECRETARÍA DE SALUD. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México, 1999, Dirección General de Epidemiología, 2000.

## 39. HIPERPLASIA ENDOMETRIAL

Por definición la hiperplasia del endometrio es una proliferación benigna, pero al mismo tiempo existe anormalidad del componente glandular del endometrio, y de no ser modificada su historia natural y/o factores de riesgo concomitantes, puede progresar a un cáncer endometrial en un reducido porcentaje de mujeres. En ocasiones, por desconocimiento de la anatomía patológica de esta enfermedad, se ha llegado a sobretratar a las pacientes a quienes se les detecta esta patología, principalmente por deficiencias en la identificación de los factores clínicos e histológicos concurrentes.

La hiperplasia endometrial merece especial atención al ser considerada como un precursor del cáncer de endometrio, aunque es muy difícil establecer con exactitud cuáles estados hiperplásicos evolucionarán hacia un cáncer y cuáles no.

### **Prevalencia y etiología**

La hemorragia uterina anormal en mujeres posmenopáusicas, debida a una hiperplasia endometrial, varía por lo general entre 4% y 30%. En pacientes climatéricas asintomáticas, la prevalencia de la hiperplasia es menor a 1% en mujeres que son sometidas a estudios citológicos y mayor a 5% en pacientes sometidas a biopsias para estudio histológico. La etiología de esta enfermedad es desconocida, pero se sabe que el riesgo es mayor en la mujer menopáusica a diferencia de las

premenopáusicas. La estimulación continua de los estrógenos provoca un crecimiento irregular del endometrio sin contraposición de la progesterona y esto puede alterar los mecanismos de reparación celular. Otro factor de riesgo es la administración de terapia hormonal de reemplazo con estrógenos sin la adición de un progestágeno secuencial. Por tanto, se acepta que las pacientes con una hiperplasia atípica del endometrio presentarán un cáncer endometrial como respuesta a un estímulo estrogénico largo y mantenido, no compensado con la acción de la progesterona. Es decir, la hiperplasia, en especial la que presenta atipias celulares en el estudio histológico, constituye un precursor de la neoplasia maligna del endometrio, pero no obligadamente pasa por los diferentes grados evolutivos de hiperplasia del endometrio, tales como: simple, adenomatosa, atípica y cáncer endometrial.

## Clasificación

El sistema establecido por la OMS sobre la clasificación de las hiperplasias endometriales enfrenta diversos problemas, ya que hoy en día se conocen más de 20 clasificaciones de la hiperplasia endometrial; la más aceptada es la de Kurman, adoptada por la OMS (véase el cuadro 1).

Desde hace varios años se acepta que la hiperplasia endometrial pasa por diferentes grados evolutivos, desde la hiperplasia simple glandular, a la hiperplasia glandular quística, hiperplasia adenomatosa e hiperplasia atípica para convertirse finalmente en un carcinoma endometrial. La importancia de los diferentes grados hiperplásicos radica en el grado de atipia celular de las glándulas, que puede ser leve, moderada o grave; en consecuencia, se diferencian dos tipos de hiperplasias endometriales: con atipias y sin atipias.

Atendiendo a estos aspectos, la Sociedad Internacional de Patólogos Ginecólogos ha propuesto una clasificación, considerada actualmente antigua, ya que fue sustituida por la de Kurman.

**Cuadro 1.** Clasificación de las hiperplasias endometriales

---

*Hiperplasia endometrial sin atipias celulares*

- a) Hiperplasia quística (simple o glandular difusa)
- b) Hiperplasia adenomatosa (compleja 3% evoluciona a Ca)

*Hiperplasia endometrial con atipias celulares*

- a) Hiperplasia quística (leve, moderada y grave)
  - b) Hiperplasia adenomatosa (leve, moderada y grave. 30% evoluciona a Ca)
- 

**Epidemiología**

La edad de máxima incidencia de esta enfermedad es entre 45 a 55 años de edad, con una media a los 50 años. Se asocia frecuentemente a la obesidad, enfermedades crónico-degenerativas, tumores funcionales del ovario, poliquistosis ovárica, terapia hormonal de reemplazo con estrógenos solos, tratamiento prolongado con tamoxifeno, anovulación y la nuligestación. Lo anterior denota, en algunos casos, la estimulación continua o aumentada del estrógeno sobre el endometrio sin periodos de descanso y disminución o falta del efecto progestacional.

**Patología**

Debido a que varias hiperplasias endometriales presentan alteraciones de diferenciación celular denominadas genéricamente como metaplasia (reemplazo de un epitelio benigno por otro) caracterizadas por la presencia de células ciliadas, escamosas y mucinosas, la interpretación de hiperplasia puede ser subjetiva y difícil de clasificar. Por consiguiente, es de vital importancia que el patólogo diagnostique la existencia de atipias en el tejido observado, pues de ello dependerá el tratamiento conservador con progesterona o el quirúrgico mediante la histerectomía.

### *Hiperplasia simple*

También llamada hiperplasia leve o quística, se caracteriza por alteraciones variables en la arquitectura de las glándulas endometriales y produce irregularidades en la forma glandular junto con alteraciones quísticas. El tejido y las células son parecidos, a la observación citológica, a las del endometrio en etapa proliferativa, pero con mitosis menos pronunciadas en comparación con el estroma interglandular, que suele estar aumentado. Esta lesión rara vez evoluciona hacia un adenocarcinoma e involuciona espontáneamente. Con tratamiento adecuado responde favorablemente en 95% de los casos.

### *Hiperplasia adenomatosa*

Puede estar ubicada en una sola zona del endometrio o ser multifocal. También se le denomina hiperplasia compleja sin atipia y se caracteriza por un aumento en el número y tamaño de las glándulas endometriales, las cuales se encuentran acumuladas en tamaños desiguales y en formas irregulares. La "gemación", es decir, las glándulas que sufren evaginaciones digitiformes y penetran en el estroma endometrial adyacente y en el epitelio de revestimiento, adquiere un aspecto más estratificado en comparación con la hiperplasia simple, pero sus contornos son regulares. En ausencia de atipias celulares sólo 6% evoluciona a una neoplasia invasora del endometrio.

### *Hiperplasia atípica*

Esta hiperplasia es también llamada hiperplasia quística o hiperplasia adenomatosa con atipias, considerando su agresividad celular, que puede ser leve, moderada o grave. Microscópicamente se caracteriza por un mayor agrupamiento glandular, por su estratificación y por sus imágenes festoneadas en forma de penacho. Lo importante es que hay citomegalia con atipia celular, pérdida de polaridad celular, hiper Cromatismo, promi-

nencia de nucleolos y alteración de la relación núcleo-citoplasma. Su estructura histológica y citológica la semeja al carcinoma endometrial y sólo una histerectomía puede hacer una distinción exacta entre la hiperplasia atípica y el cáncer. Más de 75% de los casos no responden al tratamiento hormonal y su evolución al cáncer es de alrededor de 30 por ciento.

Debido a que el sistema de las hiperplasias de endometrio establecido por la Organización Mundial de la Salud enfrenta diversos problemas como baja reproductibilidad, concepto de atipia no bien establecido, criterios inespecíficos para el diagnóstico de estados precancerosos endometriales, etc., se ha propuesto una nueva nomenclatura que es la neoplasia intraepitelial del endometrio (NIE), que necesariamente debe ser tratada en acuerdo con la paciente. Debido a que los criterios diagnósticos son diferentes, no hay una correlación de los diagnósticos de la clasificación de Kurman y la OMS. La NIE incluye hiperplasia simple sin atipias en 10% de casos, hiperplasia compleja (adenomatosa) sin atipias en 27% y la hiperplasia con atipias en 63%, y muestra un riesgo relativo de cáncer de 45:1 y en 40% de los casos puede haber un cáncer concurrente.

## Diagnóstico

Inicialmente se realiza mediante los antecedentes de los factores de riesgo y la exploración física detallada, en donde encontramos con cierta frecuencia aumento de peso, de tensión arterial, estímulo estrogénico persistente, tumor ovárico, etc. Sin embargo, no son específicos para esta enfermedad y pueden tener escaso valor clínico. Por lo tanto, debemos apoyarnos en otros métodos diagnósticos para la detección de esta enfermedad. El diagnóstico diferencial se hace con cáncer endometrial, patología de cérvix y algunas enfermedades hepáticas.

### *Citología cérvico-vaginal*

Las células descamadas provenientes del endometrio y que quedan atrapadas en el fondo de saco vaginal posterior se pueden identificar

al microscopio en la toma de la triple muestra: exocérvix, endocérvix y fondo de saco vaginal posterior. La poca sensibilidad y especificidad de este método lo inhiben para ser empleado como primera intención en la detección de esta patología.

### *Ultrasonido transvaginal*

Se utiliza como primer método exploratorio y nos sirve para medir el grosor, simetría y homogeneidad endometrial. El grosor del endometrio se mide mediante cortes longitudinales y el valor a considerar como máximo en la mujer posmenopáusica varía de 4 mm hasta 8 mm. A mayor grosor existe más probabilidad de hiperplasia endometrial. Para fines prácticos, se establece como valor los 4 mm o más de espesor endometrial en la posmenopausia, mediante la ecografía transvaginal; para identificar la hiperplasia endometrial, su sensibilidad es mayor a 95% y la especificidad es de casi 80%. Este método debe emplearse antes de recurrir a la histeroscopia y biopsia endometrial

### *Hidrohisterosonografía o sonohisterografía*

Ha demostrado ser superior a la ecografía endovaginal y suprapúbica. Consiste en la instilación de solución salina o dextrosa en la cavidad uterina para mejorar la calidad de imágenes en el ultrasonido endovaginal, aunque no aporta información adicional a la ecografía transvaginal, ecografía tridimensional o Doppler en color para justificar su empleo.

### *Citología endometrial*

Su utilización en nuestro medio es limitada, y existe una gran variedad de dispositivos para la obtención de la muestra, la mayoría de las cuales no son de fácil empleo en pacientes ambulatorias; su grado de eficiencia se ubica entre 60% a 90%. La citología cérvico-vaginal tiene

baja especificidad y sensibilidad en la detección de esta patología; por lo tanto su utilidad es muy limitada.

### *Histeroscopia*

El alto costo del equipo y la falta de disponibilidad limitan su uso. Su indicación es posterior a la identificación del grosor endometrial anormal. Su utilización en el consultorio resulta práctica debido a su pequeño diámetro y evita dilatar el cuello uterino. Es un método diagnóstico de sospecha basado en imágenes, por tanto debe ser corroborado mediante la biopsia dirigida a través del histeroscopio. Su sensibilidad es de 87% y la especificidad de 96 por ciento.

### *Legrado uterino instrumental*

Es el método tradicional en la obtención de tejido endometrial para su estudio histológico. Tiene la ventaja de la toma directa de todo el endometrio o de gran parte de él, y es considerado como el de mayor exactitud en el diagnóstico definitivo de la hiperplasia y el cáncer endometrial. Tiene la desventaja de requerir anestesia y hospitalización y su efecto terapéutico es discutible.

### *Aspiración manual endouterina*

Este procedimiento consiste en introducir una cánula de plástico dentada por el orificio cervical a la cavidad uterina, la cual se conecta a una jeringa que hace vacío y provoca la succión del endometrio a través de la cánula, y permite una adecuada limpieza de la cavidad uterina con obtención de tejido endometrial para su estudio definitivo. Se le otorga la misma efectividad que al legrado uterino instrumental, con la ventaja de ser un método de consultorio, que causa poca molestia y que pocas ocasiones necesita de la anestesia mediante el bloqueo paracervical con xilocaína.

### *Biopsia con cánula de Novak o Randall*

Su utilidad se circunscribe a la obtención de una pequeña muestra de endometrio para valorar su respuesta a la progesterona en un análisis histológico. Las mujeres con factores de riesgo que presentan sangrado uterino anormal en la perimenopausia son candidatas a la búsqueda intencionada de esta enfermedad, para evitar su progresión hacia el cáncer.

El estudio histológico del endometrio mediante biopsia de endometrio o legrado uterino fraccionado es el método definitivo del diagnóstico, y la histeroscopia se considera el estándar de oro para el estudio del sangrado uterino anormal y, por lo mismo, de las hiperplasias quísticas, adenomatosas o el cáncer endometrial.

### **Tratamiento**

La terapéutica debe encaminarse a evitar o modificar el probable factor desencadenante de la enfermedad. Así, las pacientes con estados que favorezcan el estímulo estrogénico continuo sin producción de progesterona como la anovulación, el uso de terapia hormonal de reemplazo con estrógenos o la administración prolongada de tamoxifeno en relación a la presencia o ausencia de atipias celulares hacen que la terapia se dirija hacia el tratamiento médico o quirúrgico.

El tratamiento médico es como sigue:

Administración de progesterona. Durante mucho tiempo ha sido una de las terapias más utilizadas y con mayor éxito en las hiperplasias sin atipias. Se emplea medroxiprogesterona 10 mg vía oral, administrada en los 12 a 14 últimos días al mes, durante 3 a 6 meses, bajo estricto control histológico; también se usa de 100 a 500 mg de acetato de medroxiprogesterona en forma de depósito 1 o 2 veces por semana durante tres meses, y después de ello se recomienda la vigilancia estrecha. Tiene alrededor de 75% de probabilidades de curación.

Últimamente, el dispositivo intrauterino (DIU) que libera levonorgestrel es un método terapéutico útil para tratar esta enfermedad, siempre y cuando se tenga una biopsia endometrial sin atipias durante 6 meses, bajo

control histológico endometrial, posterior al cumplimiento del tiempo de tratamiento.

Cuando hay reporte de atipias se debe considerar la histerectomía pero, en casos de gesta no satisfecha, se puede utilizar acetato de megestrol 40 mg, cada 12 horas, durante 3 meses o bien el DIU que libera levonorgestrel con control ultrasonográfico e histológico cada 3 meses.

Danazol. Se administra a razón de 200 a 400 mg diarios durante 3 meses, y tiene buenos resultados en las hiperplasias sin atipias en más de 85% de los casos. El efecto androgénico del medicamento y sus efectos secundarios adversos limita su uso.

Citrato de clomifeno. En pacientes jóvenes anovulatorias con deseos de un embarazo se recomienda inducir la ovulación con este medicamento; en el caso de no embarazarse en los próximos tres meses se recomienda realizar estudios para comprobar la producción de progesterona e investigar otro motivo de imposibilidad de embarazo.

El tratamiento quirúrgico es como sigue:

Lgrado uterino instrumental. Se recomienda efectuarlo para la comprobación anatomopatológica de la enfermedad, limpieza de la cavidad uterina y, de comprobarse la hiperplasia simple, para dar inicio al tratamiento médico.

Aspiración manual endouterina. Su utilidad es como seguimiento posterior al tratamiento en la obtención de la muestra endometrial para el estudio histológico.

Histerectomía. Se debe realizar en pacientes con hiperplasia con atipias celulares, pues se han comprobado fallas en 75% de casos con tratamiento médico, y su porcentaje de progresión al cáncer endometrial es alto. En casos seleccionados, en mujeres jóvenes con deseos de embarazo, se sugiere la administración de 150 mg diarios de acetato de medroxiprogesterona durante 12 semanas, y después del tratamiento vigilancia estrecha a base de control clínico, ecográfico e histológico.

## Bibliografía

- AHUED-AHUED, R. y S. C. Fernández del Castillo. *Ginecología y obstetricia aplicadas*. 2a ed., Manual Moderno, México, 2003.
- AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGIST. "ACOG Practice Bulletin, Clinical Management Guidelines for Obstetricians-Gynecologist of Management Endometrial Cancer", *Obstet Gynecol.* 106 (2), 2005, pp. 413-425.
- BEREK, J. S. *Berek y Novak. Ginecología*. 15a ed., Lippincott Williams and Wilkins, Washington, 2013.
- DISAIA, J. P. y T. W. Creasman. *Oncología ginecológica clínica*. 6a ed., Harcourt, España, 2002.
- GIBBS, S. R., Y. B. Karlan, F. A. Haney y E. I. Nygaard. *Obstetricia y ginecología de Danforth*. 10a ed., Lippincott Williams and Wilkins, Barcelona, 2008.
- HOFFMAN, B. L., J. O. Schorge, J. I. Schaffer, L. M. Halvorson, K. D. Bradshaw y F. G. Cunningham. *Williams. Ginecología*. 2a ed., McGraw-Hill Education, México, 2012.
- OLAYA-GUZMÁN, E. J. *Gineco-obstetricia 4: cáncer del cuerpo uterino*. 1a ed., Editorial Intersistemas, México, 2014, pp. 282-289.
- TESTA, R. *Ginecología. Fundamentos para la práctica clínica*. 1a ed., Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 2011.

## 40. CÁNCER DE ENDOMETRIO

Las neoplasias malignas del cuerpo uterino pueden ser divididas en dos grupos: las que afectan la mucosa, como el carcinoma endometrial (CE) que es un tumor maligno originado en el epitelio glandular, y que en los países desarrollados constituye aproximadamente la mitad de las neoplasias malignas del aparato genital femenino, y con menor frecuencia los sarcomas que afectan al miometrio.

Algunos médicos tienen la creencia de que el CE es una enfermedad relativamente no maligna, dado que a menudo (80%-90% de los casos) se presenta un síntoma inicial de sangrado irregular posmenopáusico, que la enfermedad se presenta localizada en el útero en el momento del diagnóstico (75%) y que generalmente estos estadios iniciales tienen una tasa de supervivencia alta. Sin embargo, el número estimado de muertes debido a CE ha pasado de 2900 en 1987 a 6300 en 1998.

### **Epidemiología**

En México, en el 2000, el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas de la Secretaría de Salud reportó al cáncer del cuerpo del útero en cuarto lugar con 1583 nuevos casos y 578 fallecimientos por esta causa, superado sólo por el cáncer del cuello uterino, de glándula mamaria y de ovario. El Instituto Estatal de Oncología de Veracruz, durante el periodo 1998-2001, ubicó a este padecimiento, de manera similar, como la cuarta causa de egreso hospitalario. La tasa reportada en México es

de 2.6 por 100 000 mujeres al año. Por su parte, el estado de Veracruz aportó a este censo en ese mismo año 74 nuevos casos.

Bokhman en 1983 distinguió dos tipos etiopatogénicos muy diferentes de adenocarcinoma de endometrio:

Tipo I. Es estrógeno dependiente (tanto referente a estrógenos exógenos como endógenos) y se desarrolla a través de una secuencia hiperplasia-carcinoma. Desde el punto de vista histológico, merece destacar la hiperplasia endometrial, precursor incuestionable de CE; la American Cancer Society (ACS) comunica una tasa de progresión de 8% para la hiperplasia sin atipias y de 29% para la hiperplasia atípica. Este tipo de neoplasias suponen 80%-85% de los casos, comúnmente de bajo grado (bien o moderadamente diferenciadas) y, preponderantemente, de tipo endometriode. Las mujeres con este tipo de cáncer frecuentemente presentan obesidad, diabetes mellitus, nuliparidad, hipertensión arterial sistémica o tienen una menopausia tardía.

La obesidad es un factor independiente de riesgo. En Europa Occidental, está asociada aproximadamente con 40% de los cánceres endometriales.

Tipo II. No es estrógeno dependiente y no se asocia a estados de hiperplasia endometrial previa; lo presentan mujeres posmenopáusicas de mayor edad, por lo regular delgadas; y las neoplasias son más agresivas. Suelen ser tumores de alto grado y en mayor frecuencia son del tipo adenocarcinoma seroso y carcinoma de células claras, así como otros carcinomas de alto grado nuclear.

El CE es una de las neoplasias malignas más frecuentes en la mujer; hay grandes diferencias geográficas y raciales, y las más altas incidencias se dan en Estados Unidos y Canadá; las más bajas, en China y en India. A nivel mundial, en 2012, se detectaron 47 130 casos nuevos y 8 010 muertes.

En Estados Unidos es la neoplasia más común del tracto genital inferior, estimándose aproximadamente unos 40 000 casos nuevos diagnosticados en 2003, aunque cada año se diagnostican cerca de 39 000 casos y fallecen 6 600 mujeres.

El mayor número de casos diagnosticados se da en mujeres de 50 a 60 años de edad; 90% de los casos ocurre en mujeres mayores de 50 años de edad.

Representa aproximadamente 97% de las neoplasias malignas del cuerpo uterino. A veces no se diferencian bien las muertes asociadas a cáncer de cérvix, de endometrio y a sarcoma uterino, por lo que los datos de mortalidad por CE son menos precisos.

Las tasas de incidencia más altas se dan en los países mas desarrollados, en contraste con los menos avanzados. México ocupa un lugar bajo. Las mujeres de raza negra tienen un pronóstico más sombrío que las mujeres de raza blanca, ya que la enfermedad es más agresiva.

### **Factores de riesgo**

Como en cualquier tipo de cáncer, existen diversos factores de riesgo identificados para el desarrollo de esta enfermedad, los cuales a continuación exponemos:

**Edad.** Se presenta en alrededor de 5% antes de los 40 años de edad, en 25% en los años que preceden a la menopausia y 70% en la menopausia o después de ella. La mayoría de las pacientes se encuentran en edades comprendidas entre los 50 y 60 años, con una media de 61 años de edad. La máxima incidencia de esta enfermedad se encuentra en mujeres de raza negra mayores de 70 años y de bajo estado socioeconómico, con tasa de supervivencia de 58.9% a cinco años, en comparación con el 85.8% para mujeres blancas. Sin embargo, este hecho podría estar más correlacionado con la disparidad en el tipo de tratamiento, la detección en estadios más avanzados de la enfermedad, con tumores de mayor agresividad y con una baja prescripción de terapia hormonal de reemplazo con estrógenos.

**Factor hereditario.** Los antecedentes familiares de madre-hermana que hayan presentado CE o de ovario se consideran factor de riesgo. La asociación de cáncer rectal no polipoide, cáncer de mama y ovario pueden desarrollar un tumor secundario o sincrónico con el CE.

**Dieta y obesidad.** Las mujeres con sobrepeso de 10 kg a 25 kg tienen un riesgo tres veces mayor; las que tienen más de 25 kg. Tienen 10 veces más posibilidades de desarrollar esta enfermedad, a diferencia de la población con peso dentro de los parámetros normales. El mecanismo

de la obesidad como etiopatogenia del CE se encuentra en la conversión periférica que sufre el tejido adiposo de androstendiona en estrógenos (estrón), sin el efecto regulador de la progesterona para descamar el endometrio cíclicamente, evitando estados hiperplásicos endometriales y posteriormente carcinoma. Las dietas con alto contenido en grasas influyen en la mejor absorción de los estrógenos a nivel enterohepático, manteniendo niveles elevados y sostenidos de estrógenos que estimulan el crecimiento endometrial. Se ha reportado un efecto protector de ciertas vitaminas que impiden la absorción intestinal y metabolismo de estrógenos como: C, A, D y E.

Enfermedades crónico-degenerativas. La diabetes mellitus se relaciona con mayor frecuencia con la obesidad y la hipertensión que con el CE, y se cataloga más que como un factor de riesgo, como una enfermedad concomitante.

Alteraciones hormonales. La menarca temprana y menopausia tardía (igual o mayor de 52 años) tienen una estrecha relación con esta enfermedad, ya que se cree que se presenta debido a un tiempo más prolongado de exposición a los estrógenos. Las pacientes con anovulación crónica, tumores de la granulosa-teca productores de estrógenos tienen un riesgo aumentado de padecer CE, también por una mayor exposición del endometrio al estímulo de los estrógenos. La terapia hormonal de reemplazo (THR) con estrógenos, sin oposición con progesterona, se ha considerado como un factor importante para el desarrollo de CE. Por ello se recomienda que en aquellas pacientes con útero que estén bajo tratamiento con THR con estrógenos, se añada progesterona cuando menos 12 días del ciclo para evitar la hiperplasia endometrial y un cáncer.

Mención especial merece la terapia con tamoxifeno (TMX) como factor de alto riesgo, por su frecuente empleo como terapia adyuvante en cáncer de mama y, más recientemente, como quimiopprofilaxis de dicho cáncer, en mujeres con alto riesgo de presentar este tipo de tumor. Entre las acciones farmacológicas del TMX se resalta la acción estrogénica (proliferativa) y la necesidad terapéutica de su uso durante periodos prolongados (al menos cinco años). Por estas razones se le relaciona con un aumento de riesgo de desarrollar algún tipo de patología endo-

metrial (pólipos, hiperplasias y adenocarcinoma), así como con un crecimiento de miomas preexistentes, aparición de quistes ováricos, adenomiosis y exacerbaciones de endometriosis, sumado a un aumento de riesgo de trombo embolismo venoso y de cataratas. Este efecto del TMX sobre la aparición de patología endometrial, en general parece ser resultado de la dosis-duración de la terapia, pues en aquellas pacientes que lo han consumido de 1 a 2 años se duplica la incidencia del cáncer de endometrio y se cuadriplica a los 5 años de utilización.

Por lo anterior, es obligado el estudio de las mujeres que presentan sangrado uterino anormal y la vigilancia estrecha con ecografías transvaginales y biopsias endometriales en pacientes asintomáticas. La administración de progesterona (test de progesterona) para provocar la descamación endometrial en mujeres menopáusicas bajo tratamiento con TMX también se emplea para detectar a las pacientes que presentan un crecimiento anormal de la mucosa endometrial, aunque con utilidad discutible.

Algunos autores no recomiendan el *screening* con USG o biopsia endometrial a mujeres asintomáticas que estén en tratamiento con tamoxifeno, como sugiere la *Revista del Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia*. Debemos individualizar los casos y, en general, tomar precauciones.

Síndrome de Ovario Poliquístico. En este síndrome, las mujeres mantienen un desequilibrio hormonal: niveles altos de andrógenos y estrógenos y niveles bajos de progesterona. El desequilibrio entre los niveles de estrógenos y progesterona es lo que aumentan la morbilidad de una mujer en cuanto a padecer CE.

Las mujeres que usaron un DIU como control de natalidad parecen tener un riesgo menor de padecer CE, aunque la información existente se limita a dispositivos no hormonales. Aún no se conoce si los nuevos dispositivos que liberan progesterona tienen algún efecto en cuanto al riesgo de padecer CE. Estos dispositivos se han utilizado para tratar lesiones precancerígenas y cánceres endometriales en estadios tempranos, en mujeres que desean preservar su capacidad reproductiva.

Las mujeres que han consumido anticonceptivos orales por más de un año tienen menor riesgo de padecer CE, y este efecto protector

se prolonga durante más de 10 años después de la interrupción de los contraceptivos, debido a la progesterona que disminuye la acción mitogénica de los estrógenos e induce a una maduración del endometrio. Igualmente las mujeres que han tenido hijos tienen este factor protector.

Se dice que el tabaquismo disminuye el riesgo de padecer CE al inactivar algunas acciones de los estrógenos, pero los riesgos de esta adicción superan todos los “beneficios” que pudiera tener en este tipo de enfermedad.

Genética. Es difícil establecer el origen del CE a partir del patrón genético, pero existen alteraciones estructurales de algunos cromosomas como el 2, 12, 13, 14 y 17 que se pueden relacionar con esta patología. Otras mutaciones suelen estar presentes como el caso del gen p53, de HER-2/neu, de c-erb B2, etcétera.

## **Anatomía patológica**

La extirpe histológica del CE observada con mayor frecuencia es el adenocarcinoma endometriode, compuesto de elementos epiteliales glandulares malignos; la presencia de metaplasma escamosa es frecuente. Las neoplasias adenoescamosas contienen elementos malignos de los epitelios glandular y escamoso; los carcinomas de células claras y seroso papilar son similares histológicamente a los del ovario y las trompas de Falopio, pero con un comportamiento más agresivo. Los demás subtipos son raros. En el cuadro 1 se presenta la clasificación recomendada por la Organización Mundial de la Salud y la frecuencia de los diferentes tipos de cáncer endometrial.

La forma de manifestación más frecuente es la difusa. En ella el tumor ocupa gran parte de la cavidad uterina. En ocasiones afecta al canal endocervical causando obstrucción de éste y provoca piómetra o hematómetra. La penetración del endometrio puede llegar a la capa serosa y perforarla. Otra forma es la localizada en donde la neoplasia ocupa una zona limitada del endometrio y afecta con mayor frecuencia el fondo de la cavidad y su pared posterior, invadiendo con mayor precocidad el miometrio.

**Cuadro 1.** Clasificación histológica (OMS)

<i>Tipo histológico</i>	<i>Frecuencia</i>
I. Adenocarcinoma Endometrioide	75% a 80%
<i>a) Ciliado</i>	
<i>b) Secretor</i>	
<i>c) Papilar (velloglandular)</i>	
<i>d) Con diferenciación escamosa</i>	
-Adenoacantoma	
-Adenoescamoso	
II. Adenocarcinoma seroso papilar	10%
III. Adenocarcinoma de células claras	4%
IV. Adenocarcinoma mucinoso	1%
V. Carcinoma mixto	10%
VI. Carcinoma indiferenciado	< 1%

### Cuadro clínico

Como sucede en el cáncer del cuello uterino, el síntoma principal del cáncer endometrial es la hemorragia transvaginal anormal, presente generalmente en la mayoría de los casos en la posmenopausia. El sangrado puede ser parecido al flujo menstrual o puede presentarse como una franca hemorragia. En varias ocasiones el primer síntoma en la mujer posmenopáusica es el flujo acuoso o serosanguinolento fétido proveniente del útero. En la mujer premenopáusica, el diagnóstico clínico es difícil, ya que se "oculta" el principal síntoma que es el sangrado transvaginal y se presenta como sangrado intermenstrual o una menstruación prolongada que puede ser abundante. En pacientes posmenopáusicas que estén bajo THR se debe considerar anormal cualquier sangrado uterino, sobre todo cuando se manifieste de forma inesperada durante el tratamiento y es obligado su estudio.

En etapas avanzadas de la enfermedad se puede presentar secreción purulenta transvaginal, que puede estar acompañada de sangrado y dolor en el abdomen bajo, con lo que se forma un piómetra. A la exploración se observa por lo común a una paciente obesa y en el examen ginecológico son de difícil palpación las alteraciones uterinas; en mujeres menopáusicas el útero puede parecer de tamaño normal aún teniendo supuestamente atrofia genital. Rara vez se presentan metástasis en la parte inferior de la vagina, que tienen apariencia de lesión de color rojo oscuro, que puede sangrar o conservarse asintomática, situándose en la parte inferior de la uretra en algunos casos. Es poco frecuente la detección de metástasis inguinales.

## Diagnóstico

El diagnóstico de esta patología se realiza mediante el estudio anatómopatológico del endometrio obtenido mediante biopsia. El problema se presenta cuando debemos realizar la biopsia endometrial en la paciente sintomática y en aquella que no da indicios de la enfermedad. Toda mujer que presenta sangrado uterino anormal en la menopausia o pacientes sometidas a THR en la perimenopausia o posmenopausia deben ser estudiadas por medio de la toma de una muestra de endometrio mediante la biopsia. El primer método a elegir es aquel que se realiza en el consultorio sin necesidad de anestesia, como la aspiración manual endouterina (AME) con cánula de Karman, la cual tiene una precisión diagnóstica cercana a 98%. En caso de estenosis del orificio cervical, se sugiere efectuar bloqueo paracervical para evitar el dolor y facilitar la introducción de la cánula de plástico a la cavidad endometrial.

La histeroscopia y el legrado uterino instrumental (LUI) biopsia fraccionado se reserva para los casos donde existe imposibilidad para efectuar la AME por intolerancia al dolor de la paciente, lo que impide la obtención adecuada de la muestra, o por estenosis severa del cérvix. La histeroscopia es más precisa para el diagnóstico de pólipos endometriales y leiomiomas submucosos que la AME y el LUI.

El ultrasonido transvaginal nos sirve de apoyo diagnóstico en la valoración del grosor endometrial; si es mayor de 4 mm de espesor o

presenta tumor polipoide o líquido en cavidad uterina, estamos obligados a realizar la biopsia endometrial para descartar ésta u otra patología. Un espesor endometrial de 5 mm o menos puede igualmente ser compatible con atrofia del endometrio en mujeres posmenopáusicas, pero se requieren más datos que la apoyen para eliminar la necesidad de biopsiar el endometrio en la paciente asintomática. El doppler color es otra alternativa de estudio encaminado a la detección de neovascularización del endometrio.

En los últimos años se ha usado la hidrohisterosonografía como un método de estudio sencillo y eficaz de la cavidad uterina y ha demostrado ser superior al ultrasonido suprapúbico y endovaginal, en la detección de patología de cavidad uterina y endometrial, pues ofrece una mejor resolución y visualización de las estructuras.

La citología endometrial es un método diagnóstico poco utilizado en México para la detección de esta enfermedad, y reporta más de 12% de falsos negativos, por la ausencia de células endometriales. En algunos casos se dificulta el procedimiento de penetrar a la cavidad uterina sin dilatación previa del cuello uterino. Su sensibilidad y especificidad alcanza arriba de 85 por ciento.

El diagnóstico de afectación del cuello uterino mediante el legrado endocervical tiene una alta tasa de resultados falsos positivos y negativos, que varía entre 50% y 80%, por lo que el único método de confianza es la prueba histológica de infiltración o la presencia franca de tumor cervical. En pacientes asintomáticas el cribado de detección del CE no está establecido, pero se deberá considerar al ultrasonido transvaginal y/o biopsia de endometrio en mujeres sin síntomas que reciben tratamiento con TMX, aunque algunos autores no consideran beneficio alguno y sí falsos positivos.

## **Estadificación**

La clasificación quirúrgica por estadios es la adoptada por la FIGO en el año de 1988 para el cáncer endometrial. En ella debe existir: verificación histológica, grado de diferenciación del tumor y extensión de la enfermedad por laparotomía estadificadora, que incluye aspiración de

líquido de ascitis o lavado peritoneal para estudio citológico, histerectomía total abdominal más salpingooforectomía bilateral, linfadenectomía pélvica y para-aórtica y biopsia de epiplón (véase el cuadro 2). También presentamos la última clasificación de 2009 (véase el cuadro 3) de la FIGO, en donde hay cambios sutanciales en comparación con la previa de 1988.

**Cuadro 2.** Clasificación quirúrgica del cáncer de endometrio. FIGO 1988

<i>Estadio</i>	<i>Descripción</i>	<i>Grado</i>
I	Tumor limitado al útero	
Ia	Tumor limitado al endometrio	1, 2, 3
Ib	El tumor invade menos de la mitad del miometrio	1, 2, 3
Ic	El tumor invade más de la mitad del miometrio	1, 2, 3
II	Hay extensión a cuello uterino	
IIa	Afecta sólo las glándulas endocervicales	1, 2, 3
IIb	Afecta el estroma del cuello uterino	1, 2, 3
III	Extensión locorregional	
IIIa	El tumor invade la serosa y/o los anexos y/o citología peritoneal positiva	1, 2, 3
IIIb	Metástasis vaginales	1, 2, 3
IIIc	Extensión a ganglios pélvicos y/o para-aórticos	1, 2, 3
IV	Extensión a otros órganos	
IVa	El tumor afecta a mucosa de vejiga y/o recto	1, 2, 3
IVb	Metástasis a distancia, incluyendo abdominales o inguinales	1, 2, 3

Algunos casos de CE se pueden tratar inicialmente con radioterapia, al no ser candidatas a la cirugía, y en estas pacientes se puede aplicar la clasificación clínica de la FIGO de 1971, pero debe ser notificada su utilización (véase el cuadro 4).

**Cuadro 3.** Última clasificación de la FIGO (2009)

Estadio	
I	El tumor se encuentra confinado al corpus uteri
IA	Ninguna o menos de la mitad de invasión al miometrio
IB	La invasión es igual o mayor que la mitad del miometrio
II	El tumor invade el estroma del cuello uterino pero no se extiende más allá del útero.
III	Diseminación local o regional del tumor
IIIA	El tumor invade la serosa del corpus uteri o adnexae
IIIB	Compromiso vaginal o del parametrio
IIIC	Metástasis a ganglios linfáticos de la pelvis o paraaórticos
IIIC1	Nódulos pélvicos positivos
IIIC2	Ganglios linfáticos paraaórticos positivos con ganglios linfáticos pélvicos positivos o sin éstos
IV	El tumor invade la vejiga o la mucosa intestinal o hay metástasis a distancia
IVA	El tumor invade la vejiga o la mucosa intestinal
IVB	Metástasis a distancia, incluyendo metástasis intraabdominal o ganglios linfáticos inguinales

**Cuadro 4.** Clasificación clínica del cáncer de endometrio. FIGO 1971

Estadio	Descripción
0	Hiperplasia endometrial atípica. Carcinoma <i>in situ</i>
Ia	Tumor limitado al cuerpo uterino y longitud de la cavidad inferior a 8 cm
Ib	Tumor limitado al cuerpo uterino y longitud de la cavidad superior de 8 cm
II	El tumor afecta el cuerpo y cuello uterino pero no hay extensión fuera del útero
III	El tumor se extiende fuera del útero, pero no fuera de la pelvis verdadera
IVa	Tumor que afecta la mucosa de la vejiga y/o recto.
IVb	El tumor se extiende fuera de la pelvis verdadera y afecta órganos a distancia

## Tratamiento (guías clínicas)

Según las recomendaciones de la FIGO, a toda paciente con diagnóstico de cáncer de endometrio se le debe realizar linfadenectomía pélvica y paraaórtica al momento de la intervención quirúrgica. Aunque es un aspecto muy controvertido, cabe hacer algunos comentarios:

1. Este procedimiento requiere un cirujano familiarizado con la cirugía del cáncer ginecológico
2. Es el método más adecuado para identificar la situación ganglionar de las pacientes y reconoce a aquellas que pueden requerir radioterapia (RT) extensa
3. Alarga el tiempo quirúrgico, a la vez que aumentan las complicaciones intraoperatorias, especialmente cuando se asocia linfadenectomía paraaórtica. Si además se utiliza radioterapia adyuvante en área paraaórtica, la tasa de complicaciones intestinales, e incluso de mortalidad, es muy alta (30% y 10% respectivamente)
4. No hay evidencia de que la linfadenectomía aumente la supervivencia de las pacientes con adenocarcinoma de bajo y moderado riesgo
5. La probabilidad de metástasis ganglionar en cáncer de endometrio IB G1/2 es del 3%-5%
6. El estudio histopatológico del útero es definitivo y proporciona información sobre variables que se asocian, con mayor probabilidad, a metástasis ganglionar tales como: *a*) invasión del tercio externo de miometrio, *b*) grados 2 y 3, *c*) invasión vasculolinfática. Pacientes sin linfadenectomía, con algunos factores de los anteriormente mencionados deberían considerarse para nueva intervención quirúrgica, para abordaje retroperitoneal versus radioterapia pélvica (comentar con radioterapeuta)
7. Existe un determinado grupo de pacientes no aptas para cirugía que incluya linfadenectomía, como consecuencia de su mal estado cardíaco, pulmonar, metabólico etc., y otras (obesidad mórbida) en las que técnicamente resultará imposible
8. Se debe realizar un esfuerzo para lograr el mayor número de linfadenectomías, siempre que ello lleve a un menor uso de radiote-

rapia coadyuvante y, por supuesto, sin perder el sentido común e informando a las pacientes sobre la relación riesgo-beneficio

Concluyendo, la realización de linfadenectomía completa es altamente recomendable en las pacientes aptas para cirugía extensa que presenten tumor invasivo en 1/3 externo de miometrio, tumor indiferenciado, invasión vasculolinfática, tipos histológicos desfavorables (seroso papilar, células claras), afectación cervical y/o anexial y enfermedad peritoneal.

### **Clasificación clínica de tumores no operables**

En el caso de mujeres que, dadas sus condiciones médicas, haya imposibilidad de escarificación quirúrgica, se utilizará para su clasificación la antigua escarificación clínica de la FIGO de 1971.

### **Clasificación de grupos tumorales de riesgo**

El criterio de riesgo evolutivo de la enfermedad marca la pauta del tratamiento. Una subclasificación de las pacientes en grupos de riesgo se ha demostrado de utilidad en el carcinoma de próstata o de la mama, por ejemplo. En el carcinoma de endometrio se propone clasificar a las pacientes en grupos de riesgo clínico, antes de la histerectomía, y grupos de riesgo patológico, una vez conocida la anatomía patológica (AP) de la pieza y la estadificación quirúrgica.

### **Grupos de riesgo clínico**

Bajo riesgo:

- No requiere estudio de extensión amplio
- Puede ser innecesaria la linfadenectomía completa

- ◇ Estadio I en eco vaginal o estudio de imagen
- ◇ Adenocarcinoma tipo I en el legrado o biopsia
- ◇ Grado histológico 1-2
- ◇ Marcador Ca 125 negativo < 35

#### Alto riesgo:

- Requiere estudio de extensión amplio previo a la cirugía
- Cirugía reglada con linfadenectomía
  - ◇ Afectación cervical macroscópica (estadio II)
  - ◇ Afectación ovárica (sospecha de estadio IIIA)
  - ◇ Afectación ganglionar pélvica por imagen (sospecha de estadio IIIC)
  - ◇ Grado histológico G3 o indiferenciado
  - ◇ Carcinoma seroso-papilar
  - ◇ Carcinoma de células claras

#### Enfermedad extensa:

- No quirúrgicos de entrada
- Requieren tratamiento sistémico o radioterápico extenso y nuevos enfoques terapéuticos
  - ◇ Afectación vaginal (estadio IIIB)
  - ◇ Afectación ganglionar paraaórtica por imagen (estadio IIIC) confirmada por BAAF
  - ◇ Estadio IV

### Grupos de riesgo patológico

#### Bajo riesgo:

- No requiere RT pélvica posoperatoria
  - ◇ Estadio IA G1-2

◇ Estadio IB G1-2

Riesgo intermedio:

- Riesgo significativo de recaída pélvica y vaginal sin RT (la braqui-terapia sola podría ser suficiente, con menor morbilidad)

◇ Estadio IA G3

◇ Estadio IB G3

◇ Estadio IC G1-2

◇ Estadio II (oculto) G1-2

◇ Edad  $\geq$  60 años

Alto riesgo:

- Requiere tratamiento posoperatorio radical con RT (se están estudiando opciones de añadir QT adyuvante)

◇ Estadio IC G3

◇ Estadio II G3

◇ Estadio III

◇ Carcinoma seroso-papilar

◇ Carcinoma de células claras

◇ Afectación ganglionar

◇ Embolización vasculo-linfática

### **La edad como factor pronóstico**

En función de la edad se identificó un grupo de pacientes de riesgo intermedio-alto para metástasis ganglionar según tres variables:

- Invasión de tercio externo de miometrio
- Grados 2 y 3
- Invasión vasculolinfática

Se consideran pacientes con riesgo intermedio alto:

- Pacientes mayores de 70 años con una variable
- Pacientes mayores de 50 años con dos variables
- Pacientes de cualquier edad con las tres variables

### **Tratamiento hormonal del cáncer de endometrio inicial y preservación de la fertilidad en la paciente joven**

Las mujeres menores de 40 años se ven afectadas por cáncer de endometrio en un 2%-14% de los casos. Algunas de estas pacientes aún tienen deseos de procrear; por lo tanto, requieren un tratamiento conservador que les permita, tras la remisión patológica de la lesión, optar por el embarazo. La mayoría de estas pacientes, además de nulíparas, son obesas, con alteraciones de la función ovulatoria, que dificultan la concepción espontánea. En 19% de los casos se presenta cáncer ovárico sincrónico.

En la actualidad, existen varios informes acerca de la utilidad del tratamiento conservador, pero entraña riesgos y, en este sentido, se ha informado de casos de muerte por CE metastático. Estos riesgos estarían relacionados, en ocasiones, con una estadificación errónea (invasión miometrial no detectada por RM e, incluso, metástasis ovárica no detectada) y, otras veces, con una recidiva en forma de tumor más indiferenciado y agresivo que el tumor original. Se ha sugerido descartar enfermedad extrauterina realizando una laparoscopia a las pacientes candidatas a tratamiento conservador.

### **Requisitos para tratamiento médico en pacientes jóvenes con paridad no satisfecha**

1. Adenocarcinoma de endometrio tipo endometrioides bien diferenciado
2. Sin invasión miometrial

3. Sin extensión extrauterina
4. Paridad no satisfecha
5. Vigilancia estrecha durante y tras finalizar el tratamiento
6. Verificación de remisión patológica
7. Anexo histerectomía posparto
8. Consentimiento informado

## **Productos utilizados**

### *Progestágenos*

Es el grupo terapéutico utilizado con más frecuencia. El tratamiento hormonal con progestágenos se basa en la expresión de receptores de estrógeno (RE) y de progesterona (RP) por un buen número de adenocarcinomas de endometrio.

Los más utilizados han sido el acetato de medroxiprogesterona (MPA) y el acetato de megestrol (MA), a dosis de 200-800 mg/día y de 80-160 mgr/día, vía oral, respectivamente. La duración del tratamiento, según distintos informes, ha sido de entre 2 meses y 6 años; el tiempo medio hasta la respuesta fue de 12 meses (rango 4 m-60 m). El tiempo medio hasta la recurrencia fue de 19 a 40 meses (19 m-358 m). Es importante señalar que se han descrito segundas remisiones con progestágenos, tras una primera recaída después de su uso.

### *Otros tratamientos*

Inhibidores de aromataasa: los IA interrumpen la producción periférica endógena de estrógenos a partir de otras hormonas y puede ser un eficaz tratamiento hormonal, particularmente en casos de obesidad. Se han comunicado los dos primeros casos de CE en paciente joven y obesa, tratados con anastrozol 1 mgr/día y MPA 160 mgr/día, en dos tomas; en las dos pacientes el endometrio reversionó a la normalidad.

## **Progestágenos intraútero**

Aunque hasta la fecha no se han notificado casos de pacientes jóvenes tratadas con DIU de progesterona, sí existe una corta experiencia en casos de pacientes posmenopáusicas inoperables, todas con CE inicial, y es posible que en breve aparezca algún caso de paciente joven tratada por este método.

Se notificó la curación de una paciente tratada con DIU de levonorgestrel liberando 20 microgramos por día en combinación con AMP (400 mr/día en dos tomas), en 2004. Por último en 2005, notificaron una tasa de remisión completa de 25% (1/4), también con DIU de levonorgestrel. No está claro si la tasa de remisión tan dispar está en relación con la dosis de progestágenos, que ha sido diferente en los tres artículos comentados.

## **Tratamiento quirúrgico del adenocarcinoma de endometrio**

El tratamiento primario del cáncer de endometrio es quirúrgico e implica la realización de histerectomía total extrafascial con doble anexectomía para el estudio de anatomía patológica y lavado peritoneal para estudio citológico. La linfadenectomía pélvica debe realizarse siempre, excepto en las siguientes situaciones:

1. Paciente no apta para cirugía extensa por razones médico-anestésicas y/o técnicas (obesidad).
2. Ante adenocarcinoma endometriode grado 1, sin invasión miometrial (según valoración clínica por ecografía transvaginal y/o resonancia magnética).

En caso de histología desfavorable (células claras, seroso papilar), debe hacerse aun en ausencia de infiltración miometrial. También es conveniente hacer linfadenectomía paraórtica, si se dan las condiciones para la cirugía, en las siguientes situaciones:

- a) Nódulos paraaórticos palpables
  - b) Nódulos pélvicos positivos
  - c) Enfermedad macroscópica extrauterina
  - d) Embolización vasculolinfática
  - e) Elevación de Ca 125
  - f) Histología desfavorable
3. En caso de infiltración de estroma cervical conocida, debe hacerse de preferencia una histerectomía radical con parametrectomía (Intervención de Wertheim).
  4. En caso de enfermedad extrauterina (peritoneal, anexial, omento, ascitis), debe realizarse cirugía citorreductiva que incluya omentectomía, en aras de lograr una cirugía óptima sin enfermedad residual o con resto menor de 2 cm. Se ha comunicado menor tasa de complicaciones y mejor supervivencia media en pacientes en estadio III-IV tras cirugía óptima (17.8 meses *vs.* 6.7 meses).
  5. Clásicamente, la histerectomía con doble anexectomía se ha realizado mediante laparotomía, pero de un tiempo a esta parte, y cada vez por más grupos, se realiza la histerectomía vaginal, con linfadenectomía y lavado, laparoscópicamente asistida (HVLA). La estadificación laparoscópica es apropiada, con menor morbilidad perioperatoria y menos días de hospitalización que la estadificación quirúrgica abierta.
  6. Existen varios trabajos retrospectivos que incluyen pacientes mayores de 70 años, obesas, en estadios III, en los que no se evidencia peor supervivencia en las pacientes tratadas por vía vaginal. Dicha supervivencia es > 90% a 5 años y de 80%-90% a 10 años.

Según Abad, la histerectomía vaginal, de ser posible con doble anexectomía (realizable en 3 de cada 4 casos), sólo se contemplaría en casos excepcionales:

- ◇ Adenocarcinoma endometriode grado I sin invasión miometrial (por resonancia magnética)

- ◇ Prolapso uterino
- ◇ Tamaño uterino normal o levemente agrandado
- ◇ Alto riesgo quirúrgico
- ◇ Contraindicación de anestesia general

## Protocolo de tratamiento con radioterapia en estadios iniciales

### *Cáncer de endometrio operable*

- Estadio IA G1-G2: sin tratamiento.
- (Bajo riesgo): Estadio IB G1-G2, braquiterapia exclusiva (BTVE), 6 aplicaciones, 2-3 v/sem. en 2-3 semanas.
- (Riesgo intermedio): Estadio IA G3, IB G3, IC G1-2, II G1-2 (oculto).

Tratamiento estándar: RT 50 Gy en pelvis (RTP) (Esquema a) + braquiterapia de alta tasa (BTVP), 3 aplicaciones, a días alternos.

En caso de muestreo negativo, o en pacientes obesas: RTP 44 Gy en pelvis + braquiterapia de alta tasa (BTVP), 4 aplicaciones, a días alternos.

Si se realizó linfadenectomía amplia: braquiterapia exclusiva (BTVE), 6 aplicaciones, 2-3 v/sem. en 2-3 semanas.

En IC G1-2, con riesgo alto de complicaciones por RT pélvica, se puede proponer como opción razonable: braquiterapia exclusiva (BTVE).

- Estadio IC G3, II G3, embolización linfática en cualquier estadio y/o grado (alto riesgo): RT 50 Gy en pelvis (RTP) (Esquema a) + braquiterapia de alta tasa (BTVP), 3 aplicaciones, a días alternos (esquema e). Se valorará añadir PQT adyuvante.
- Estadio I-II con carcinoma papilar de células claras: RT abdomino-pélvica (RTAT) 27'54 Gy en abdomen y 50'2 Gy en pelvis concomitante (esquema b) + braquiterapia de alta tasa (BTVP), 3 aplicaciones, a días alternos (esquema e). Se valorará añadir PQT adyuvante.

*Cáncer de endometrio no operable*

## • Estadio I:

En casos con obesidad mórbida, en tumores con bajo riesgo clínico: braquiterapia ginecológica completa exclusiva (BTGC) 8,5 Gy, 5 aplicaciones 1 v/sem. (esquema g). Con dos sondas si el útero es grande (histerometría >7cm). Si el útero es pequeño, sonda única + cilindros vaginales.

Inoperable por motivos médicos o anestésicos: RTP pelvis 44 Gy (esquema a) + braquiterapia ginecológica completa (BTGC), 4-5 aplicaciones, una o dos veces por semana (al concluir RT).

## • Estadio II:

Igual que en carcinoma de cérvix: RTP pelvis 50 Gy, sin protección central (esquema a) + braquiterapia ginecológica completa (BTGC), 4-5 aplicaciones de 5'5-6 Gy, una o dos veces por semana, con sonda más colpostatos o sonda más cilindros.

**Protocolo de tratamiento con radioterapia en estadios avanzados***Cáncer de endometrio operable*

## • Estadio IIIA (afectación a trompas y ovarios):

Anexo positivo o enfermedad peritoneal: RT abdomino-pélvica (RTAT) 27'54 Gy en abdomen y 50'2 Gy en pelvis (esquema b) + braquiterapia de alta tasa vaginal (BTVP), 3 aplicaciones (esquema e).

## • Estadio IIIB:

RT pelvis (RTP) ampliando margen inferior para incluir vagina 50 Gy + braquiterapia de alta tasa vaginal (BTVP), 3 aplicaciones.

## • Estadio IIIC (ganglios positivos):

Si N+ iliaca externa o interna: RT pelvis (RTP) 50 Gy + braquiterapia de alta tasa vaginal (BTVP), 3 aplicaciones.

Si nódulos (N) + iliaca primitiva: RT pelvis (RTP) 50 Gy + paraaórticos bajos, hasta L2 44 Gy (RTPA) + braquiterapia de alta tasa vaginal (BTVP), 3 aplicaciones.

Si N + paraaórticas: RT pelvis (RTP) 50 Gy + paraaórticos altos hasta D11 44 Gy (RTPA) (esquema c) + sobreimpresión en lecho paraaórtico 6 Gy + braquiterapia de alta tasa vaginal (BTVP), 3 aplicaciones.

- Estadio IIIc (afección parametrial):

RT pélvica (RTP) 50 Gy + sobreimpresión del parametrio afecto y cúpula vaginal 4-6 Gy + braquiterapia de alta tasa vaginal (BTVP), 3 aplicaciones.

- Estadio IVb (adenopatía inguinal):

Tras linfadenectomía inguinal: RT pelvis (RTP) ampliando margen inferior para incluir vagina y ambas ingles 50 Gy + sobreimpresión ingle afecta 5-10 Gy + braquiterapia de alta tasa vaginal (BTVP), 3 aplicaciones.

### *Cáncer de endometrio no operable*

- Estadio IIIA (enfermedad peritoneal extensa, por imagen):

No se indica RT.

Pasa a tratamiento sistémico.

- Estadio IIIB (vagina):

RT pelvis (RTP) ampliando margen inferior para incluir vagina y ambas ingles 50 Gy + braquiterapia ginecológica completa (BTGC) 6 Gy x 4 aplicaciones. Se utilizará sonda + cilindros.

Si tras la segunda aplicación hay tumor, las dos últimas se darán con braquiterapia intersticial vaginal (BTIV) sonda + agujas, en una sola aplicación intersticial al concluir los 50 Gy.

- Estadio IIIc (parametrio):

RT pelvis (RTP) 50 Gy + braquiterapia ginecológica completa (BTGC) 6 Gy x 4 aplicaciones + sobreimpresión del parametrio afecto 6-10 Gy.

- Estadio IIIc (adenopatías pélvicas):

RT pelvis (RTP) 50 Gy + paraaórticos bajos hasta L2 44 Gy (RTPA) + braquiterapia ginecológica completa (BTGC) 6 Gy x 4 aplicaciones + sobreimpresión de adenopatías afectas 6-10 Gy.

- Estadio IIIc (adenopatías para-aórticas):

RT pelvis (RTP) 50 Gy + paraaórticos altos hasta D11 44 Gy (RTPA) + sobreimpresión en lecho paraaórtico 6-10 Gy + braquiterapia ginecológica completa (BTGC) 6 Gy x 4 aplicaciones.

- Estadio IVA (infiltración a vejiga):  
RT pelvis (RTP) ampliando margen anterior para incluir vejiga 50 Gy + braquiterapia ginecológica completa (BTGC) 6 Gy x 4 aplicaciones.
- Estadio IVB (adenopatías inguinales):  
RT pelvis (RTP) ampliando margen inferior para incluir vagina y ambas ingles 50 Gy + sobreimpresión ingle afecta 15-20 Gy + braquiterapia ginecológica completa (BTGC) 6 Gy x 4 aplicaciones.

### *Cáncer de endometrio recurrente, tratamiento quirúrgico*

Hasta ahora no se han definido los criterios de selección ni la indicación quirúrgica para las pacientes que presentan recaída por CE. La cirugía de rescate puede alargar la supervivencia global y la supervivencia media, en general, con una morbilidad aceptable.

### Radioterapia

Recidiva en fondo vaginal en pacientes no irradiadas previamente: RT pelvis (RTP), se deberá ampliar el margen inferior para incluir vagina y ambas ingles 50 Gy + braquiterapia vaginal radical (BTVR).

Si no queda resto macroscópico, 5 aplicaciones de 4 Gy a 0'5 cm de superficie de fondo y tercio superior vaginal (2'7 Gy en tercio medio). Dosis total 20 Gy.

Si queda resto macroscópico, proseguir RT hasta 60-65 Gy en muñón y 3 aplicaciones o implante intersticial de agujas en pared vaginal.

### Hormonoterapia

Considerar tratamiento con MAP a baja dosis (200 mgrs/día) en pacientes con RP; si no hay respuesta considerar tratamiento con la asociación MAP + TAM.

## *Quimioterapia en estadios avanzados recidivantes*

### Recomendaciones

1. La quimioterapia combinada es mejor que la monoterapia (hay una tasa mayor de respuesta)
2. Paclitaxel en combinación con cisplatino/ doxorubicina, mejora tanto la tasa de respuesta como la supervivencia media; aunque el uso de tres drogas se asocia a aumento de toxicidad
3. El tratamiento hormonal puede ser una opción para pacientes con pocos síntomas o como tratamiento paliativo en cáncer avanzado o recurrente
4. La evidencia a favor o en contra de varios regímenes de quimioterapia para carcinoma seroso papilar es limitada
5. Las pacientes deben ser aconsejadas para que participen en ensayos randomizados
6. La decisión de usar tres drogas (paclitaxel, cisplatino, doxorubicina) debe consultarse con la paciente. Se debe informar el costo/ beneficio del tratamiento. Se consigue un beneficio de tres meses en supervivencia media pero a costa de mayor toxicidad.

### *Seguimiento a pacientes que recibieron tratamiento para cáncer de endometrio*

La detección de la recurrencia en pacientes asintomáticas tuvo lugar por:

- Exploración física (5%-33%)
- TAC (5%-21%)
- Ecografía abdominal (4%-13%)
- Ca 12.5 elevado (15%)
- Citología vaginal (0%-4%)

En conclusión: no existe una evidencia fuerte de beneficio en supervivencia de pacientes con seguimiento intensivo, frente a pacientes con seguimiento más laxo. Destaca la importancia de mantener informadas

a las mujeres sobre los síntomas, ya que la mayoría son sintomáticas (70%, como hemos dicho).

Concretamente, sobre el empleo sistemático de la citología, dos recientes publicaciones informan de un pobre rendimiento diagnóstico en pacientes asintomáticas, precisándose entre 430 y 1 067 test para detectar un evento.

El Ca125 se ha de dosificar en el seguimiento, como ayuda a un posible diagnóstico precoz de la recidiva y la valoración de la respuesta a la terapia. En cuanto a Ca125 postcirugía, a las pacientes con valores preoperatorios de Ca125 elevados, se les ha de determinar el marcador de manera secuencial con un intervalo de tiempo superior a  $t\frac{1}{2}$  (4-7 días). Cuanto más prolongado resulta el aclaramiento del suero, peor es el pronóstico. La tendencia de las determinaciones seriadas de Ca125 monitoriza la eficacia de los tratamientos.

El seguimiento en pacientes, para detectar la recurrencia, se ha de considerar en función de si se clasificó como de bajo riesgo (estadio IA o IB, grado 1 o 2), o si las pacientes tienen alto grado de recurrencia (estadio IA o IB grado 3, estadio IC o estadios avanzados). La mayoría de recurrencias son detectadas por la aparición de sintomatología, y en los 3 años posteriores al diagnóstico:

- En las pacientes asintomáticas, el examen pélvico parece ser eficaz entre 5% y 33% de los casos
- En lo que respecta al marcador, no hay suficientes publicaciones de ensayos, basados en la evidencia, que aconsejen la determinación de Ca125 para detectar la recurrencia. No obstante, existen estudios que evalúan el papel del Ca125 para detectar la recidiva
- Independientemente del modo de detección, aproximadamente 50% de las mujeres con recidivas tienen el Ca125 elevado. Por ello, consideramos el Ca125 como una herramienta más de ayuda en la detección de la recidiva.

Si en el seguimiento de la enfermedad se determina el aumento en las cifras de Ca125, se han de descartar las situaciones fisiológicas y patológicas

comentadas con anterioridad, que pueden cursar con elevación del Ca125 (menstruación, endometriosis, etc.), que pueden dar falsos positivos. Una vez descartadas estas patologías, y ante una elevación secuencial, hay que considerar la posibilidad de una reactivación del tumor que podría llevarnos a una detección precoz de la recidiva o de las metástasis. Se podría detectar unos 6 meses previamente a la sintomatología. Consecuentemente, si existe la elevación del marcador tumoral (MT) se realizaría técnicas de imagen para confirmar la recaída. Existen estudios con Ca125, TAC y estudios PET, confirmándose la elevación del MT con estas técnicas, aunque se necesitan más estudios que avalen estos trabajos preliminares.

El seguimiento de las pacientes que reciben tratamiento en virtud de algún protocolo se realizará en función de las exigencias de dicho protocolo. En el resto de pacientes se realizará de acuerdo con el grupo de riesgo.

Bajo riesgo: visitas cada 3 meses durante el primer año, cada 6 meses durante el segundo año y cada 12 meses a partir del tercer año:

- Exploración física en cada visita
- Análisis sanguíneos (hemograma, bioquímica) en cada visita. Ca125: en cada visita si estuvo elevado antes del tratamiento; en caso contrario una vez al año
- Colpocitología cada 12 meses por 3 años
- Test de imagen en: sintomáticas, alteraciones de analítica o citológica, examen físico anormal o insatisfactorio. La primera opción para el estudio del muñón vaginal (por una sospecha en la exploración o por un hallazgo citológico anormal) es la ecografía transvaginal o la RM pélvica

Para otras situaciones (elevación del Ca125) se recurrirá a la RM tóraco-abdomino-pélvica. En casos puntuales, para valorar un tratamiento quirúrgico de rescate, se recurrirá al PET.

Alto riesgo: visitas cada tres meses durante dos años, cada 6 meses durante el tercer año y cada 12 meses a partir del 4º año:

- Exploración física en cada visita
- Analítica (hemograma, bioquímica y Ca125) en cada visita

- Colpocitología cada 6 meses durante tres años. Anual a partir del 4 año
- TAC abdominopélvico:
  - ◇ anual y sistemático los tres primeros años. A partir del cuarto año, si la paciente refiere síntomas o presenta alteraciones anatómicas o citológicas y/o exploración dudosa o insatisfactoria al tacto vaginal-rectal, se recurrirá a la ETV/RM según se ha expuesto anteriormente
  - ◇ Cada 6 meses, los tres primeros años, en caso de afectación ganglionar previa

### *Pronóstico*

Las mujeres jóvenes con CE tienen un mejor pronóstico que las de edad avanzada, pues en estas pacientes hay incremento de recurrencia, presentan tumores indiferenciados y variedades histológicas más agresivas. Otros factores que deben tomarse en cuenta son: la variedad histológica del tumor, su grado de diferenciación, la profundidad de invasión miometrial, etapa de la enfermedad, invasión al espacio linfático y vascular y extensión al cuello uterino.

### **Bibliografía**

- BEREK, J. S. y N. F. Hacker. *Oncología ginecológica*. 5a ed., Lippincott Williams and Wilkins, Barcelona, 2010.
- CABRERO-ROURA, L. *Tratado de ginecología y obstetricia, ginecología y medicina de la reproducción*. 2a ed., Editorial Médica Panamericana, Madrid, 2013.
- CLARKE-PEARSON, D. L. y J. T. Soper. *Manejo del cáncer ginecológico*. 1a ed., Amolca, Reino Unido, 2011.
- CORONEL-BRIZIO P. y G. R. Guzmán. "Cáncer ginecológico y de la glándula mamaria en el Centro Estatal de Cancerología de Veracruz, S. S", *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*. 29 (6), 2002, pp. 219-223.

- FLORES-FLORES, G. *Oncología ginecológica*. 1a ed., Trillas, Chiapas, 2011.
- GÓMEZ-PUE, D., E. J. Olaya-Guzmán, G. Márquez-Acosta, J. Jiménez-López y cols. "Tratamiento preservador de la fertilidad en adenocarcinoma de endometrio", *Ginecol Obstet Mex.* 79 (10), 2001, pp. 631-636.
- GRANADOS-GARCÍA, M., O. Arrieta Rodríguez y D. Cantú de León. *Oncología y cirugía*. 1a ed., Manual Moderno, México, 2013.
- HERRERA-GÓMEZ, A. y M. Granados-García. *Manual de oncología. Procedimientos médico-quirúrgicos*. 5a ed., Mc-Graw Hill, México, 2013.
- SECRETARÍA DE SALUD. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México, 1999. Dirección General de Epidemiología, 2000.

## 41. SARCOMAS DE ÚTERO

Su incidencia es de 1.7 por 100 000 mujeres mayores de 20 años. Los sarcomas uterinos son tumores menos frecuentes que los carcinomas endometriales: ocupan de 2% a 6% de todas las lesiones malignas del útero, pero representan la más alta mortalidad por los tumores malignos del útero.

De acuerdo con los reporte de la *Gaceta Mexicana de Oncología* (2012), el sarcoma tiene una incidencia mundial de 0.5 a 3.3 casos por 100 000 mujeres. En México, según el registro histopatológico de neoplasias malignas de 2003, el cáncer del cuerpo uterino se encuentra en el lugar 16. Entre sus tipos histológicos más comunes, la incidencia de leiomiomas es de 0.64 por 100 000, y de los sarcomas del estroma endometrial (SEE) 0.19 por 100 000, respectivamente, que en forma global representan 3%-4% de los tumores uterinos.

La edad promedio de aparición es la sexta década de la vida, aunque la variedad leiomiomas se presenta en edades 10 años menores que los SEE y sarcomas müllerianos mixtos (SMM). La transformación maligna de los leiomiomas uterinos es inferior a 0.4 por ciento.

Los factores de riesgo se asocian con las radiaciones ionizantes a la pelvis, la ingesta de hormonas durante lapsos prolongados, partículas de asbesto, factores genéticos, infecciones virales y factores vinculados al cáncer de endometrio como nuliparidad, menarca temprana y menopausia tardía, embarazos posteriores a los 30 años, obesidad, etcétera.

## Anatomía patológica

Existen varias clasificaciones de los sarcomas uterinos, mismas que se basan en criterios histológicos y genéticos. La clasificación presentada a continuación es la propuesta por Hendrickson y Kemp en 1980 (véase el cuadro 1), mientras que la clasificación del grupo de Ginecología Oncológica de 1985 está basada en la frecuencia de presentación (véase el cuadro 2).

**Cuadro 1.** Clasificación de los sarcomas uterinos

- 
- a) Sarcomas puros
    - 1. Homólogos
      - De la estroma endometrial
        - De bajo grado de malignidad
        - De alto grado de malignidad
      - Del músculo liso
        - Leiomioma sarcoma
        - Leiomioma epitelioides
        - Leiomiomatosis intravascular
        - Leiomioma metastatizante
        - Leiomiomatosis peritoneal diseminada
    - 2. Heterólogos
      - Rabdomiosarcomas
      - Condrosarcomas
      - Osteosarcomas
      - Hemangiopricitomas
      - De origen dudoso
  - b) Sarcomas mixtos
    - Homólogos
    - Heterólogos
  - c) Tumores müllerianos mixtos
    - 1. De bajo grado de malignidad: adenoarcomas müllerianos
      - Homólogos
      - Heterólogos
    - 2. Malignos: tumores müllerianos mixtos malignos
      - Homólogos (carcinosarcomas)
      - Heterólogos (tumores mesodérmicos mixtos)
  - d) Sarcomas no clasificados
  - e) Linfomas malignos
-

**Cuadro 2.** Clasificación de sarcomas uterinos por su frecuencia

---

a) Leiomiomas
b) Sarcomas del estroma endometrial
c) Sarcomas de Müller mixtos homólogos (carcinosarcoma)
d) Sarcomas de Müller mixtos heterólogos (sarcoma mixto mesodérmico)
e) Otras variedades de sarcomas

---

La última clasificación de 2014 de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) es el sarcoma uterino en: leiomiomas que se origina del músculo liso del miometrio, sarcoma del estroma endometrial que se origina del estroma endometrial y tumores mixtos o carcinosarcomas con componentes epiteliales o mesenquimales. La frecuencia de cada subtipo varía según la población estudiada. El leiomioma es el tumor más común que representa 25%-36% de los sarcomas y se caracteriza por su naturaleza agresiva y peor pronóstico, con invasión y metástasis, particularmente al pulmón. En la población estudiada, en congruencia con lo reportado, el leiomioma fue el subtipo histológico de mayor frecuencia (55% de los casos), seguido del sarcoma mixto mülleriano (27%) y del sarcoma del estroma endometrial (22%). El leiomioma fue más común en pacientes jóvenes (21-45 años) mientras que el SMM y SEE aparecieron a edades más avanzadas, lo que corresponde con lo reportado en la bibliografía.

Se denominan sarcomas homólogos a aquellos que contienen una sola variedad de tejido y heterólogos los que contienen dos o más tipos de tejido. Los que presentan elementos mesenquimatosos malignos y epiteliales se denominan tumores müllerianos mixtos.

## Cuadro clínico

### *La hemorragia vaginal*

La hemorragia vaginal o sangrado uterino anormal es el síntoma más frecuente en la mayoría de los sarcomas uterinos con 75%; este sangrado también es más común cuando se hallan involucradas estructuras endometriales

(sarcomas endometriales) a diferencia de los LS. A la exploración física es habitual encontrar el útero aumentado, de tamaño de contornos irregulares, y en ocasiones, dependiendo del estadio clínico, se presenta dolor pélvico y una masa abdominal. En estadios avanzados la sintomatología es florida, dada la alta frecuencia de metástasis a pulmón, hígado, cerebro y huesos.

### *Leiomiomasarcoma*

Diversos autores ubican al leiomiomasarcoma como el más frecuente de los sarcomas, pero es difícil de calcular la incidencia dada la diversidad de criterios aceptables para diferenciar un sarcoma de bajo grado de un leiomioma celular. Se menciona que casi todos los LS se derivan de otro mioma previamente benigno, aunque algunos autores piensan que este posible origen es discutible y creen que dicha eventualidad no es general en todos los casos. Se calcula que aparece un LS por cada 2500 casos de leiomiomatosis; la variedad más afectada son los miomas intramurales en 70%, los submucosos en 20% y 10% en los subserosos.

El diagnóstico de esta entidad, que condiciona una evolución poco favorable en una neoplasia de músculo liso es: una marcada atipia, más de 10 mitosis por campo de gran aumento, áreas de necrosis, márgenes infiltrantes y crecimiento intravascular. Las variantes histológicas menos frecuentes son el leiomiomasarcoma epitelioides y el mixoide.

El pronóstico de la enfermedad está condicionado por la etapa en que se encuentra en el momento de su diagnóstico: el estado hormonal con peor pronóstico en pacientes premenopáusicas en comparación con las menopáusicas y el número de mitosis por campo de gran aumento mayor de 10. La supervivencia es muy baja y varía entre 20% y 63%, con una media de 47% a los 5 años.

### *Tumores del estroma endometrial*

Se presentan por lo regular en la perimenopausia, entre los 45 y 50 años de edad y 33% en la posmenopausia. Su síntoma más frecuente es la hemo-

rragia anormal y, a diferencia de otros tumores, en él no se tienen factores de riesgo como la paridad y antecedente de radiaciones a la pelvis. Como en la mayoría de las neoplasias, estas pueden estar bien o mal diferenciadas y por lo común forman tumores cuyos elementos se parecen mucho a las células normales del estroma. Por ello en algunos casos puede haber confusión en el diagnóstico histológico. Estos tumores se clasifican en tres grupos: *a)* nódulos del estroma, *b)* sarcoma de bajo grado de malignidad y *c)* sarcoma del estroma endometrial. Esta última es la variedad de más alto grado de malignidad de los tumores del estroma. Las neoplasias que infiltran el estroma están mal delimitadas y las células muestran una marcada atipia; existen tumores muy indiferenciados. Al igual que los demás sarcomas, este tipo de cáncer invade tempranamente los vasos, por lo que las metástasis son frecuentes al momento del diagnóstico. La supervivencia global a cinco años para este tipo de tumores varía de 25% a 50 por ciento.

### *Tumores müllerianos mixtos*

La media en que se presenta es a los 62 años de edad, por lo regular durante la posmenopausia; se acompaña de sangrado en 90% de pacientes y puede estar acompañado de enfermedades como diabetes, hipertensión arterial y obesidad. En casi 30% de casos existe el antecedente de radioterapia previa a la pelvis por cáncer del cuello uterino. En la exploración física hay aumento del volumen uterino con dolor a la palpación y con cierta frecuencia hay protusión polipoide por el endocérvix hasta en 50% de enfermas. Se componen, desde el punto de vista histológico, de una mezcla de carcinoma y sarcoma; la parte carcinomatosa es de componente glandular y la sarcomatosa puede parecerse al estroma endometrial normal, también llamado homólogo o carcinosarcoma, o bien puede estar compuesto de tejidos externos al útero (cartílago, hueso, músculo estriado) llamado heterólogo, compuesto por células pluripotenciales del estroma endometrial. El pronóstico en gran medida dependerá de la extensión del tumor al momento del tratamiento. La etapa I tiene una supervivencia a 2 años de 53%, en tanto que en las

etapas II y III no sobrepasa a 9%. Desafortunadamente la mitad de las pacientes se encuentran en estadios avanzados al momento del diagnóstico. Existen otras variedades, aunque menos frecuentes, como el adenosarcoma, que es una combinación de glándulas neoplásicas de apariencia benigna y estroma sarcomatoso.

## Diagnóstico

Las pacientes en la perimenopausia o posmenopausia que presenten sangrado uterino anormal deben someterse a legrado uterino biopsia fraccionado de endometrio y canal endocervical, ya que de 70% a 90% de los tumores mesodérmicos mixtos y del estroma endometrial se identifican mediante este procedimiento, mientras que sólo 4% de leiomiomas son diagnosticados por esta técnica.

La citología cérvico-vaginal es positiva en presencia de un sarcoma endometrial en menos de 50% de casos, por lo que su baja sensibilidad hace a esta prueba poco precisa.

Durante la exploración del cuello uterino y ante cualquier alteración sospechosa se debe efectuar una biopsia de la lesión. La ultrasonografía transvaginal nos puede mostrar un crecimiento uterino homogéneo inespecífico y el Doppler color nos da igualmente una imagen de crecimiento uterino, con aumento irregular de la vascularidad y proliferación anormal del endometrio.

La telerradiografía de tórax es indispensable ante la presencia de la enfermedad para descartar metástasis pulmonares. La tomografía, la resonancia magnética y el enema de bario se deben realizar como estudios de extensión de la enfermedad en pacientes con sospecha de padecimiento metastático y no como rutina. Los estudios de laboratorio clínico a solicitar son: pruebas de la función hepática y renal y citometría hemática completa. Algunos autores sugieren la determinación del antígeno CA 125, cuyas cifras se elevan en presencia de tejido epitelial en los sarcomas; pero no existe un marcador tumoral específico.

## Estadificación

La FIGO emplea un sistema de etapificación clínico-quirúrgica similar al del cáncer de endometrio, pero no existe un sistema de clasificación idóneo para este tipo de tumores (véase el cuadro 3).

**Cuadro 3.** Última clasificación de la FIGO (2009)

Estadio	
I	El tumor se encuentra confinado al corpus uteri
IA	Ninguna o menos de la mitad de invasión al miometrio
IB	La invasión es igual o mayor que la mitad del miometrio
II	El tumor invade el estroma del cuello uterino pero no se extiende más allá del útero.
III	Diseminación local o regional del tumor
IIIA	El tumor invade la serosa del corpus uteri o adnexae
IIIB	Compromiso vaginal o del parametrio
IIIC	Metástasis a ganglios linfáticos de la pelvis o paraaórticos
IIIC1	Nódulos pélvicos positivos
IIIC2	Ganglios linfáticos paraaórticos positivos con ganglios linfáticos pélvicos positivos o sin éstos
IV	El tumor invade la vejiga o la mucosa intestinal o hay metástasis a distancia
IVA	El tumor invade la vejiga o la mucosa intestinal
IVB	Metástasis a distancia, incluyendo metástasis intraabdominal o ganglios linfáticos inguinales

## Tratamiento

Estadio I. La primera elección en el tratamiento del sarcoma uterino es la laparotomía exploradora para la realización de una histerectomía total abdominal extrafascial con salpingooforectomía bilateral y citología peritoneal. Se sugiere en pacientes jóvenes la conservación de un ovario en tumores bien diferenciados con histología de leiomiomas, ya que sólo 5% de estos tumores metastatizan al ovario. Es poco

probable el embarazo posterior a una miomectomía, por lo que este tipo de tratamiento conservador debe ser valorado por un equipo médico multidisciplinario. En otros tipos histológicos bien diferenciados se puede conservar un ovario, pero se prefiere la histerectomía más salpingooforectomía y extirpación de ganglios sospechosos en neoplasias mal diferenciadas (la biopsia de epiplón y lavados peritoneales es una técnica aceptable).

Con base en los hallazgos quirúrgicos y anatomopatológicos se continuará con radioterapia, aun cuando su indicación sea controvertida al no demostrarse su beneficio en la supervivencia posterior a la cirugía. En casos en donde se contraindique la cirugía, se iniciará con radioterapia.

Estadio II. Para estas pacientes se debe considerar la histerectomía total abdominal más salpingooforectomía bilateral y linfadenectomía selectiva pélvica y para-aórtica. La terapéutica adyuvante con radioterapia es indispensable ya que controla la enfermedad local, pero no prolonga el periodo de sobrevida.

Estadio III. Con la resección quirúrgica citorreductora y aplicación de radioterapia se obtiene un mejor control local de la enfermedad con disminución del volumen del tumor. Aunque la terapéutica adyuvante con quimioterapia no reporta beneficios en la sobrevida, es importante considerar la administración de doxorrubicina, ifosfamida o una combinación de gemcitabina y docetaxel en el leiomiomasarcoma pues estos tumores reportan algún grado de radiorresistencia o cisplatino en combinación con ifosfamida en tumores müllerianos mixtos.

Estadio IV. La enfermedad en esta etapa debe tratarse con una combinación de poliquimioterapia y radioterapia.

Hormonoterapia. Se pueden beneficiar las pacientes con sarcomas del estroma endometrial y müllerianos mixtos con receptores positivos de estrógenos y progesterona, con la administración de hormonoterapia a base de derivados de progesterona, como el acetato de medroxi-progesterona en dosis altas. Su utilidad es cuestionada por el impacto que causa en la sobrevida.

## Pronóstico

El pronóstico de este tipo de tumores en general es malo, dado que las tasas de supervivencia son bajas y las tasas de recurrencias altas. Los factores pronósticos de riesgo son: extensión del tumor, número de mitosis por campo, grado de atipia celular, edad de la paciente, invasión a los espacios vasculares, tipo histológico del tumor, tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el inicio del tratamiento y grado de penetración al miometrio.

Los sarcomas del estroma endometrial bien diferenciados tienen una tasa de mortalidad de 25%, y los indiferenciados tienen una tasa de supervivencia a 5 años no superior a 30%, con el mayor porcentaje de recurrencia dentro de los primeros 2 años posteriores al tratamiento. Los tumores de peor pronóstico son los müllerianos mixtos, con tasas de supervivencia de 20% a 30% a los 5 años, pues en la mitad de los casos diagnosticados la enfermedad se ha extendido fuera del útero. De las recurrencias, 50% aparece dentro de los primeros 2 años, y se sitúa en el hemiabdomen superior, en el hígado, en los pulmones y en los ganglios linfáticos. La gran incidencia de ganglios afectados en el estadio I es de 35% a 45% y 39% de extensión de la enfermedad fuera del útero.

La tasa global de supervivencia de los sarcomas a 5 años en estadio I con cirugía y radioterapia oscila entre 50% y 70%, mientras que en etapas II a IV la sobrevida no es superior a 30 por ciento.

## Recurrencia

Debido a su forma de diseminación, las metástasis a pulmón e hígado se presentan en la mitad de los casos, mientras que las recaídas en estadio clínico I alcanzan 50%, y en los estadios II a IV es de casi 90 por ciento.

El tratamiento de la enfermedad sistémica con quimioterapia combinada mejora el periodo libre de enfermedad, más no la sobrevida y la radioterapia en forma paliativa.

## Bibliografía

- CÁRDENAS, S. O. "Diagnóstico de sarcoma uterino: revisión de 11 casos", *Ginec Obstet Mex.* 9, 2015, pp. 515-521.
- CLARKE-PEARSON, D. L. y J. T. Soper. *Manejo del cáncer ginecológico*. 1a ed., Amolca, Reino Unido, 2011.
- FLORES-FLORES, G. *Oncología ginecológica*. 1a ed., Trillas, Chiapas, 2011.
- GRANADOS-GARCÍA, M., O. Arrieta Rodríguez y D. Cantú de León. *Oncología y cirugía*. 1a ed., Manual Moderno, México, 2013.
- HERRERA-GÓMEZ, A. y M. Granados-García. *Manual de oncología. Procedimientos médico-quirúrgicos*. 5a ed., McGraw-Hill, México, 2013.
- SECRETARÍA DE SALUD. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México, 1999. Dirección General de Epidemiología, 2000.

## 42. MANEJO DEL TUMOR ANEXIAL SOSPECHOSO

Con frecuencia el ginecólogo se enfrenta a la evaluación de una masa pelviana en una paciente; el problema puede ser hallado durante la exploración pélvica de rutina o después de la realización de estudios imagenológicos, en cuyo caso es necesario realizar el diagnóstico para diferenciar de qué parte anatómica puede provenir, ya sea del componente anexial del aparato reproductor femenino compuesto por el ovario, la trompa de Falopio, el ligamento ancho y su contenido (parametrio) o del útero, el ligamento redondo y el uterosacro. Debemos incluso descartar masas pélvicas de origen no ginecológico como colon, vejiga, uréter, recto, intestino delgado, tumores retroperitoneales, epiplón, vasos y nervios (véase el cuadro 1).

En la mayoría de las ocasiones el tratamiento será quirúrgico en pacientes con tumor anexial. Cumple básicamente dos funciones: el diagnóstico y el tratamiento mismo. El diagnóstico basado en la cirugía más el estudio histológico transoperatorio nos permite identificar si el tumor es benigno o maligno, así como su procedencia primaria o metastásica; en caso de malignidad estadifica la enfermedad y nos ofrece información pronóstica fundamentada en variables histológicas adversas (grado y tipo histológico). La función terapéutica del procedimiento quirúrgico es eliminar el tumor ovárico benigno o realizar una cirugía de máximo esfuerzo para erradicar la neoplasia cancerosa y los residuales de la enfermedad, a fin de lograr un mejor efecto del tratamiento adyuvante, mejorando además la sobrevida y calidad de vida de la mujer. Desafortunadamente, en varias oportunidades se practican laparotomías por

masa anexial sin un cuidadoso protocolo previo que oriente hacia el origen del tumor, propiciando un manejo deficiente, la realización de cirugías no indicadas y, en el peor de los casos, incompletas.

**Cuadro 1.** Masas pélvicas de diferentes etiologías

<i>Origen ginecológico</i>	<i>Origen no ginecológico</i>
I. No neoplásicas	I. No neoplásicas
<p>a) Derivadas del ovario.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quistes fisiológicos, foliculares y del cuerpo amarillo</li> <li>• Quistes tecaluteínicos</li> <li>• Luteoma del embarazo</li> <li>• Poloquistosis ovárica</li> <li>• Endometriomas</li> <li>• Ooforitis</li> </ul> <p>b) No ováricas.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Embarazo ectópico</li> <li>• Anomalías congénitas</li> <li>• Derivados embriológicos</li> <li>• De la troma de Falopio               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Piosálpinx</li> <li>- Hidrosálpinx</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absceso apendicular</li> <li>• Quiste de uraco</li> <li>• Adherencias de epiplón e intestino</li> <li>• Heces en el rectosigmoide</li> <li>• Vejiga llena de orina</li> <li>• Riñón pélvico</li> <li>• Quiste peritoneal</li> </ul>
II. Neoplásicas	II. Neoplásicas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ováricas</li> <li>• No ováricas               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leiomiomatosis</li> <li>- Quiste paraovárico</li> <li>- Carcinoma de la trompa de Falopio</li> <li>- Cáncer endometrial</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cáncer               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sigmoide</li> <li>- Ciego</li> <li>- Apéndice</li> <li>-Vejiga</li> </ul> </li> <li>• Tumor retroperitoneal</li> </ul>

En el presente capítulo intentaremos establecer en qué tumores anexiales podemos indicar una conducta expectante y esperar un tiempo

razonable para su regresión, o cuándo debe optarse por la cirugía en aquellas masas que resulten sospechosas después de un estudio.

Una vez identificado que la masa proviene del ovario, nuestro siguiente paso es precisar si se trata de un tumor que necesita cirugía, cuál sería la conducta y el tipo de variante quirúrgica a ofrecer. Esto es importante porque en ocasiones se trata de un quiste fisiológico simple, que habitualmente se resuelve con el tiempo sin la necesidad de la intervención quirúrgica.

Por tanto, debemos basarnos en la mayoría de los casos en el periodo de la vida en que se encuentra la mujer y las características imagenológicas del tumor.

## **Periodos de la vida en la mujer**

### *Antes de la menarca*

En alrededor de 5% de recién nacidas (R/N) y niñas sanas se presentan quistes pequeños de ovario que no rebasan los 2 cm. En las R/N son causados por un efecto hormonal materno que estimula a los ovarios, lo que da por resultado quistes funcionales, los cuales sufren regresión espontánea en los primeros meses de vida extrauterina. En el segundo caso, los quistes funcionales son extremadamente raros y ante el hallazgo de una neoplasia en los ovarios tenemos la obligación de investigar y descartar un proceso maligno. La mayoría de los tumores presentes en la infancia son derivados de células germinales y requieren ser explorados quirúrgicamente para su diagnóstico anatomopatológico. Después de los quistes funcionales de ovario, los teratomas quísticos y disgerminomas son los que le siguen en frecuencia.

### *Adolescencia*

Con el inicio de la menstruación y los ciclos ovulatorios la patología ovárica se vuelve muy extensa, pues al comienzo de cada ciclo va-

rios folículos inician su desarrollo, pero habitualmente sólo uno de ellos llega como folículo de Graft; el resto involuciona, muere la célula germinal y se transforma en folículos atrésicos. Por razones aún desconocidas algunos de estos folículos atrésicos crecen a expensas de almacenar abundante líquido en su cavidad, y llegan a tener grandes dimensiones, aunque por lo regular no sobrepasan los 5 cm de diámetro; el líquido se reabsorbe en la mayoría de los casos para desaparecer al cabo de 2 semanas. El cuerpo lúteo también puede crecer anormalmente a expensas de una hemorragia interna con la formación de un quiste y por lo regular no son tan grandes como los foliculares. El tratamiento de elección es la administración de anticonceptivos durante 2 a 3 meses y la repetición del estudio ultrasonográfico para determinar su resolución.

Otro tipo de quistes a estas edades son los luteínicos, los cuales se forman por la sobreestimulación de hormona gonadotropina coriónica, como sucede en la enfermedad del trofoblasto, o por estimulación exógena de hormona como los inductores de la ovulación. Estos tumores benignos llamados fisiológicos, cuando no producen sintomatología compresiva, torsión o algún tipo de degeneración, presentan regresión.

El tumor más frecuente en este grupo de edad (adolescentes) es el teratoma quístico benigno o quiste dermoide. Es de crecimiento lento y asintomático, llega a medir hasta 10 cm de diámetro y en una quinta parte de los casos es bilateral. Como peculiaridad presenta en su interior diferentes estructuras como pelo, dientes, hueso, material sebáceo, etcétera. Otras neoplasias benignas comunes son los cistoadenomas serosos y mucinosos; la diferencia entre estos tumores y los quistes fisiológicos del ovario es que no presentan regresión, en varias ocasiones progresan a enormes tumores que abarcan la cavidad pelvi-abdominal y su tratamiento es quirúrgico.

Existen, además, algunas neoplasias derivadas de células germinales remanentes de los conductos mesonéfricos que afectan al ovario, trompas o ambos, y por lo regular son quísticos. Siempre es bueno tener presente como diagnóstico diferencial al embarazo ectópico, caracterizado clínicamente por la tríada de dolor, masa anexial y sangrado transvaginal, por lo que debe corroborarse mediante una prueba de embarazo.

El tratamiento para este grupo de mujeres va dirigido a preservar la función reproductiva y evitar en lo posible una cirugía mayor o innecesaria.

### *Edad fértil*

La mayoría de masas que afectan a este grupo de edad son de origen ovárico y por lo regular se trata de quistes fisiológicos. Los tumores benignos encontrados con mayor frecuencia son los cistadenomas serosos y mucinosos de ovario, seguido de los teratomas benignos. La enfermedad inflamatoria pélvica, el embarazo ectópico y la endometriosis son diagnósticos a tomar en cuenta, sobre todo esta última, que por lo general presenta el antecedente de esterilidad y quienes la padecen son mayores de 35 años.

La leiomiomatosis uterina es frecuente por arriba de la cuarta década de la vida, y puede confundirse con los tumores anexiales, con los leiomiomas pediculados, subserosos y con la miomatosis de grandes elementos.

Una de las complicaciones más temidas es la torsión del ovario, en la cual comúnmente la enferma presenta un quiste de ovario cuyo tamaño (en neoplasias de 5 cm de diámetro o más es común la torsión) y posición permiten que el ovario rote sobre su pedículo y, si es completa esta torsión, el flujo arterial continúa mientras que el venoso queda ocluido, causa dolor agudo e ingurgitación ovárica, de modo que si no se trata con urgencia puede evolucionar a un cuadro de isquemia y necrosis, que requiere la realización de una ooforectomía. En épocas pasadas por lo regular se extirpaban los anexos, para evitar lo posible liberación de trombos, una vez que se corregía la torsión y una probable embolia subsiguiente. No se ha corroborado tal complicación.

No se ha comunicado un incremento de la morbilidad en quienes se corrigió la torsión en comparación a las sometidas a extirpación. Por lo tanto, se recomienda “destorcer” los anexos y, unos minutos después de realizada esta maniobra, deberá ceder la congestión, disminuyendo el volumen y la cianosis del ovario. En casos cuando no se producen

estos cambios favorables, se debe extirpar de inmediato el ovario. A pesar de lo comentado, el color azul negro persistente del ovario no es un signo patonogmónico de necrosis y es posible que éste se recupere. En ocasiones, la necrosis del anexo que aparentemente recuperó su circulación y coloración normal se puede necrosar en el posoperatorio, por lo que es muy importante la vigilancia estrecha en busca de fiebre, leucocitosis y signos de alarma abdominal posterior a la cirugía.

Antes de los 40 años de edad, es raro observar tumores malignos, pero después cualquier masa ubicada en el ovario debe considerarse maligna hasta no demostrarse lo contrario. En los Estados Unidos una de cada 70 mujeres desarrollará cáncer de ovario a lo largo de su vida y el riesgo aumenta con la edad. El cáncer de ovario más frecuente en este grupo es el cistadenocarcinoma de ovario y el segundo proceso maligno más común es el metastásico (*krukenberg*), proveniente del tracto gastrointestinal o de la mama. El riñón pélvico es causa frecuente de confusión de patología del ovario.

### *Periodo posmenopáusico*

Cualquier incremento en el volumen del ovario durante la posmenopausia debe considerarse patológico. Por tanto, la evaluación inmediata y la exploración quirúrgica han de realizarse oportunamente para descartar un tumor maligno, al no existir motivo alguno para su crecimiento después de esta etapa.

Mención aparte merece el síndrome de Meigs, que son fibromas ováricos (tumor benigno) que pueden causar ascitis y derrames pleurales, de preferencia en el hemitórax derecho. La tríada tumor de ovario, ascitis y derrame pleural hace que pensemos en malignidad hasta que la histología nos demuestre lo contrario. Algunos autores nombran pseudosíndrome de Meigs a aquel que se relaciona con leiomiomas uterinos; se piensa que cualquier tumor en pélvico puede causar este problema. Su tratamiento es quirúrgico con estudio transoperatorio del tumor.

## **Evaluación**

El interrogatorio, incluida la historia menstrual, es de vital importancia, pues las pacientes con ciclos regulares que presentan agrandamiento ovárico a mitad del ciclo podrían tener un quiste folicular o si se encuentran en los días previos a la menstruación es probable que se trate de un quiste del cuerpo amarillo. Una paciente con ovarios aumentados de tamaño, obesa con hipertriosis y amenorrea o ciclos menstruales prolongados nos puede hacer sospechar de una poliquistosis ovárica. Asimismo, en una mujer que toma anticonceptivos por tiempo prolongado es difícil encontrar un quiste funcional de ovario: más bien debemos inclinarnos por una neoplasia.

La enfermedad pélvica inflamatoria tiene como antecedente la existencia de múltiples compañeros sexuales sin utilización de protección de barrera, y dolor pélvico, el cual se hace más notorio a la exploración y palpación ginecológica de los anexos, por aumento de tamaño a causa de un piosalpinx o un hidrosalpinx.

El comienzo de un dolor agudo con datos de irritación peritoneal en la mujer menstruante nos lleva a la necesidad de efectuar un diagnóstico diferencial con torsión de ovario, apendicitis, ruptura de un quiste, de un absceso o un embarazo ectópico; mientras que el dolor cíclico, con dispareunia, antecedentes de esterilidad y menstruaciones abundantes nos orienta a pensar en una endometriosis o adenomiosis.

La exploración física general y ginecológica debe ser completa (la paciente debe ir primero a miccionar), utilizando la palpación bimanual, recto-vaginal y recto-abdominal para determinar las características del tumor y la presencia o no de líquido de ascitis. En la inspección de genitales externos es importante descartar una alteración hormonal, genética o infecciosa.

## **Pruebas de laboratorio**

En el caso de la paciente menstruante y con actividad sexual, debe solicitarse invariablemente la hormona gonadotropina coriónica fracción beta para descartar un embarazo, pero en general las pruebas de labora-

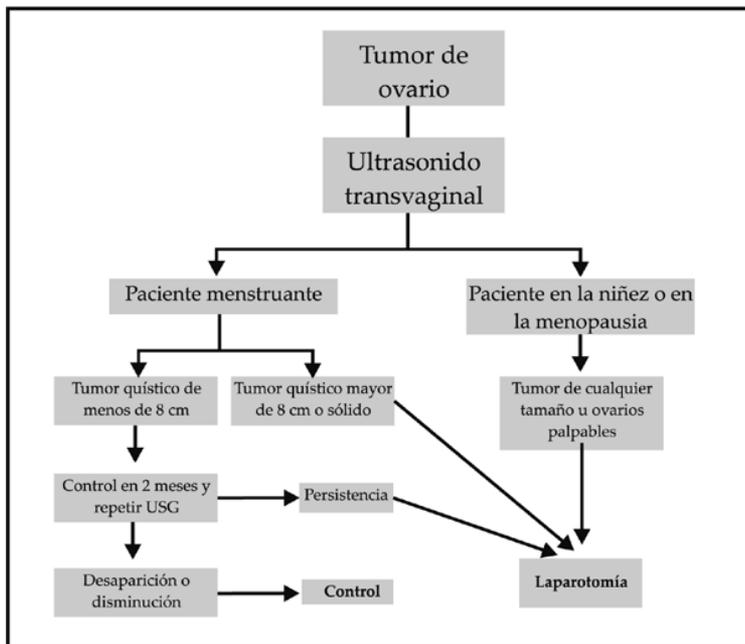
torio son poco útiles en el diagnóstico de tumores ováricos. El CA 125 está aumentado en tumores epiteliales de ovario, pero también lo está en enfermedades benignas como la endometriosis, adenomiosis, leiomiomatosis, embarazo, cirrosis e infección pélvica, y malignas como el cáncer colorrectal, mamario y del páncreas. La utilización práctica de este marcador es para pacientes con neoplasias ováricas durante la menopausia; un valor mayor de 35 unidades/ml implica sospecha de enfermedad maligna. En pacientes antes de la menarca y tomando en consideración que la frecuencia de tumores germinales es mayor en comparación con los epiteliales y estromáticos de los cordones sexuales, se puede solicitar la alfafetoproteína, la hormona gonadotropina coriónica, la DHL, etcétera.

### *Estudios de imagenología*

La ultrasonografía por vía vaginal asociada al doppler color constituye la mejor técnica de diagnóstico por imágenes de los quistes y tumores del ovario. Estos equipos de imagen nos permiten apreciar las características funcional u orgánica de la neoplasia. Los criterios de benignidad o malignidad del tumor se basan esencialmente en criterios morfológicos. La detección de una masa quística de paredes delgadas, sin excrecencias en su superficie y unilocular, nos da un alto grado de certeza de benignidad, mientras que un tumor sólido en más de la mitad de los casos es maligno. El doppler color es de gran utilidad para apreciar el grado de vascularidad de los quistes, y de no presentar neoformaciones vasculares generalmente son benignos, a diferencia de los tumores muy vascularizados o quistes con hemorragia intraquística, que son imágenes altamente sugestivas de malignidad. La especificidad del doppler pulsado es menor debido a una superposición importante entre los valores del índice de resistencia de las neoplasias benignas y malignas.

La solicitud de resonancia magnética (RM) está indicada en el caso de lesiones orgánicas debido a la extensión de la enfermedad, pero nunca de primera instancia. La tomografía axial computarizada (TAC) brinda una excelente resolución pero proporciona relativamente poco contraste de los tejidos blandos y requiere de un medio de contraste yodado;

la imagen se degrada en la pelvis por la presencia de asas intestinales que oscurecen los anexos. La RM no utiliza radiación ionizante como la TAC y la anatomía y el contraste de los tejidos blandos son mejores que con la TAC, pero no es el estudio ideal para visualizar las imágenes de los anexos. El manejo se describe en el esquema 1.



**Esquema 1.** Manejo del tumor de ovario

Haciendo una reflexión sobre este tema, debemos recordar que el cáncer de ovario es el más letal de las neoplasias malignas ginecológicas, con una tasa de supervivencia a 5 años de menos de 40%. La alta tasa de mortalidad ha sido atribuida a una incapacidad para detectar el cáncer de ovario durante sus primeras etapas; sin embargo, esta tasa de mortalidad varía sustancialmente según las características histológicas del tumor. Estas alarmantes estadísticas han llevado a desarrollar

diversos enfoques para la detección temprana del cáncer de ovario con la esperanza de reducir la morbilidad y la mortalidad. En general, si consideramos que una masa anexial tiene un considerable riesgo de convertirse en un cáncer, la conducta sería indicar la cirugía. Sin embargo, las masas anexiales son un hallazgo común entre las mujeres y a menudo presentan desafíos en la gestión de diagnóstico, porque la mayoría representa entidades no malignas o benignas que no necesariamente requieren intervención quirúrgica activa. Para determinar el diagnóstico más apropiado y la estrategia de conducta para la mujer que tiene una masa anexial, los médicos deben evaluar el riesgo de que esta se convierta en una neoplasia maligna, teniendo en cuenta el estado clínico de cada paciente.

En este momento, no existen protocolos eficaces para identificar a las mujeres con cáncer de ovario, en parte debido a la baja prevalencia de cáncer de ovario en la población general y a la biología inherente a esta patología. En ausencia de pruebas de detección eficaz de masas anexiales que pueden ser detectadas mediante el examen pélvico anual, las mujeres se presentan con síntomas como un hallazgo incidental obtenido como parte la exploración física de rutina, para efectuar el diagnóstico de una masa anexial, sin tener evidencia de estudios imagenológicos relacionados con esta enfermedad.

¿Por qué tenemos que hacer un esfuerzo para detectar diferenciadamente las neoplasias benignas de las malignas? Para las mujeres con síntomas evidentes en los cuales la cirugía puede ser apropiada, la razón principal es facilitar la referencia a médicos que se han especializado en el manejo de cáncer ovárico. Para las mujeres asintomáticas o mínimamente sintomáticas, hacer el diagnóstico diferencial de una patología benigna de una maligna permitirá un adecuado y oportuno manejo. La clínica de la masa anexial es un hallazgo común entre las mujeres tanto premenopáusicas como posmenopáusicas, y todavía no contamos con una herramienta diagnóstica aceptada. En parte por esta razón, no hay estadísticas precisas sobre su incidencia; sin embargo, casi 10% de las mujeres en algún momento de sus vidas se someterá a evaluación quirúrgica para una masa anexial o una neoplasia ovárica sospechosa. La mayoría de las masas anexiales son benignas, con sólo

un pequeño porcentaje de pacientes albergando un cáncer de ovario (uno de cada 5 tumores ováricos detectados es maligno aproximadamente). Considerando que uno de los principales objetivos de la evaluación diagnóstica inicial para la masa anexial es excluir malignidad, un objetivo estrechamente relacionado es distinguir las masas anexiales que requieren intervención quirúrgica de aquellas que pueden tener un manejo médico o la sola observación bajo estrecha vigilancia.

Desde el punto de vista clínico, el diagnóstico diferencial de la masa anexial incluye patologías tanto ginecológicas como no ginecológicas. De la esfera ginecológica, los diagnósticos pueden dividirse ampliamente en funcionales o fisiológicos, inflamatorios o neoplásicos.

Los quistes ováricos ocurren desde un folículo no roto o la degeneración quística del cuerpo lúteo, que en última instancia experimentan atresia o involución. Ocasionalmente, un quiste hemorrágico se desarrolla y puede evolucionar lentamente en distintas etapas de hemorragia aguda, dando así lugar a imágenes sonográficas de tumor anexial y líquido libre en cavidad, hasta su total resolución. El concepto de un quiste fisiológico en una mujer posmenopáusica es raro; los folículos ováricos en diversas etapas de madurez pueden surgir en la mujer premenopáusica con amenorrea.

La endometriosis es una entidad ginecológica relativamente común en mujeres en edad reproductiva y ocurre en 10%-15% de las mujeres que menstrúan. Se caracteriza por la proliferación de las células glandulares y estroma endometrial fuera del útero; la inflamación y la distorsión anatómica asociadas con esta afección pueden dar lugar a problemas de dismenorrea, dispareunia e infertilidad. Considerando que la endometriosis puede manifestarse de muchas formas, las más común sonográficamente es el endometrioma ovárico (quiste de chocolate). El quiste hemorrágico funcional puede variar el aspecto sonográfico de los endometriomas ováricos, presentando a menudo ecos internos resultantes de la descomposición de productos sanguíneos.

El hidrosalpinx es una dilatación quística de la trompa de Falopio que puede ocurrir ya sea como consecuencia de una patología que conduce a la obstrucción tubárica distal (por ejemplo, la enfermedad inflamatoria pélvica anterior, endometriosis, carcinoma de trompa de

Falopio o embarazo tubárico). En la historia clínica puede haber obvios factores desencadenantes. Las características sonográficas en ausencia de malignidad incluyen una forma tubular que demuestra a menudo también tabicaciones incompletas o proyecciones lineales cortas.

Dentro de cada tipo de neoplasia, los tumores pueden ser benignos o malignos según su capacidad para invadir y dar metástasis. Los tumores epiteliales tienen también una subclase de "borderline" o "bajo potencial maligno", que son tumores con histología y biología únicas. Existen diferencias importantes en las características clínicas de las neoplasias ováricas.

Las neoplasias son los tumores ováricos más comunes dentro de cualquier subtipo histológico, como los cistoadenomas serosos o mucinosos derivadas del epitelio ovárico, los fibromas y tecomas derivados del estroma ovárico y teratomas maduros quísticos derivados de la célula de germen ovárica. Los tumores epiteliales son la forma más común. Representan 60% de todas las neoplasias ováricas y hasta 90% de los cánceres ováricos primarios. Los tumores del estroma de los cordones sexuales se presentan en entre 10%-15% de todas las neoplasias; los tumores de células germinales en 25% de los neoplasias ováricas, la mayoría de los cuales son benignas. Los tumores malignos no epiteliales típicamente se presentan en una etapa temprana, a menudo con síntomas relacionados con masas pélvicas grandes y asociados a altas tasas de supervivencia a 5 años. Por el contrario, la mayoría de las muertes por cáncer ovárico se atribuye a carcinoma ovárico epitelial; sin embargo, los estudios han demostrado que el cáncer epitelial de ovario no es una sola enfermedad, sino que se compone de dos grupos biológicamente distintos de tumores que pueden clasificarse según su grupo morfológico y molecular característico. Los tumores, que algunos autores denominan de tipo I, son bien diferenciados y se comportan de una manera menos agresiva. Estos tienden a permanecer confinados al ovario durante largos periodos de tiempo, a pesar de alcanzar a menudo un gran tamaño. Genéticamente, son relativamente estables, pero análisis moleculares e histológicos sugieren que evolucionan a través de un proceso mutacional de neoplasias epiteliales borderline. En contraste, las neoplasias de tipo II son altamente agresivas

e incluyen neoplasias serosas de alto potencial maligno, como el carcinoma seroso, el carcinoma indiferenciado y los tumores mesodérmicos mezclados (carcinosarcoma). A diferencia del tipo I de cáncer de ovario epitelial, estas lesiones parecen surgir como eventos de novo, en lugar de las lesiones precursoras, y a menudo son de propagación rápida. Se presentan típicamente en una etapa avanzada; estos tumores son responsables de la mayoría de las muertes por cáncer de ovario. Por lo anterior, cualquier estrategia eficaz diseñada para reducir la mortalidad atribuible al cáncer de ovario debe centrarse en identificar el tipo de cáncer de ovario epitelial tipo II.

## Conclusión

La principal labor del médico ginecólogo cuando ha detectado una masa anexial es determinar su origen, saber si es benigna o cancerosa, si requiere tratamiento y cuál es el enfoque terapéutico que le conviene más a la paciente dependiendo del tipo de tumor, edad de la paciente y deseos de procrear.

## Bibliografía

- ARDAENS, Y. y P. Coquet. "Diagnóstico por imágenes de los quistes y de los tumores de ovario", *Encyclopédie Médico Chirurgicale. Ginecología libro 1*. Editions Techniques de México, México, 2002.
- BAJO-ARENAS, J. M. et al. *Fundamentos de ginecología*. 1a ed., Editorial Médica Panamericana, España, 2012.
- BROWN, P. O. y C. Palmer. "The Preclinical Natural History of Serous Ovarian Cancer; Defining the Target for Early Detection", *PLoS Med.* 2009.
- DiSAIA, P. J. y W. T. Creasman. *Clinical Gynecologic Oncology*. 7a ed., Mosby, St. Louis, MO, 2007.
- GARCÍA, R. F., Z. N. Sánchez, X. A. Hassan y R. A. Hernández. "Manejo de la masa anexial", *Gaceta Médica de México*. 2006, pp. 47-49.

- HOGG, R. y M. Friedlander. "Biology of Epithelial Ovarian Cancer: Implications for Screening Women at High Genetic Risk", *J Clin Oncol.* 22, 2004, pp. 1315-1327.
- HOSKINS, W. J. *Principles and Practice of Gynecologic Oncology.* 4a ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2005, p. 1419.
- JEMAL, A., R. Siegel, E. Ward, T. Murray, J. Xu y M. J. Thun. "Cancer Statistics, 2007", *CA Cancer J Clin.* 57, 2007, pp. 43-66.
- KURMAN, R. J. y M. Shih Ie. "Pathogenesis of Ovarian Cancer: Lessons from Morphology and Molecular Biology and Their Clinical Implications", *Int J Gynecol Pathol.* 27, 2008, pp. 151-160.
- MYERS, E. R., L. A. Bastian, L. J. Havrilesky, S. L. Kulasingam, M. S. Terplan, K. E. Cline *et al.* "Management of Adnexal Mass. Evidence Report/Technology Assessment No. 130". *AHRQ Publication No. 06-E004.* Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD, 2006.
- SCHORGE, J. O., S. C. Modesitt, R. L. Coleman, D. E. Cohn, N. D. Kauff, L. R. Duska *et al.* "SGO White Paper on Ovarian Cancer: Etiology, Screening and Surveillance", *Gynecol Oncol.* 119, 2010, pp. 7-17.
- SURVEILLANCE EPIDEMIOLOGY AND END RESULTS. SEER Incidence Statistics: Ovarian Carcinoma. Disponible en: <http://seer.cancer.gov/statistics>, 2011.

## 43. CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO

De todos los cánceres ginecológicos, las neoplasias ováricas representan un gran desafío diagnóstico para el clínico. El carcinoma ovárico de origen epitelial es el más común de todas las variedades que se ubican en este órgano, cuyas funciones principales son la producción del gameto femenino y la secreción de hormonas esteroideas.

La patología maligna ovárica tiene el inconveniente de ser asintomática hasta encontrarse en etapas avanzadas de la enfermedad. En efecto, dos terceras partes de las pacientes, al momento de realizar el diagnóstico, se encuentran en estadios III y IV. Esto provoca una alta mortalidad, pues limita el procedimiento quirúrgico radical y su tratamiento adyuvante. La supervivencia a 5 años es alrededor de 40%, y así se ha mantenido durante los últimos 30 años.

### **Epidemiología**

El cáncer epitelial de ovario (CEO) es la principal causa de muerte por cáncer ginecológico en los países industrializados. En Estados Unidos se calcula que aparecen 22 000 casos nuevos al año, o 14.9 pacientes nuevas por cada 100 000 mujeres por año. La incidencia en menores de 50 años de edad, durante el periodo 1991-1995, fue de 5.2 casos nuevos por 100 000 mujeres por año, y para las pacientes mayores de esa edad en el mismo periodo fue de 44.3 por 100 000 mujeres por año, con una tasa de mortalidad de 28.8.

En México, se registraron más de 4000 casos nuevos y fue la cuarta causa de muerte en mujeres hasta 2003. Su diagnóstico es entre los 50 y 70 años de edad promedio; por desgracia, en etapas localmente avanzadas. Por fortuna, 80% de los casos reacciona favorablemente al tratamiento primario, aunque tiene un elevado porcentaje de recaída, entre 60% y 70% de los casos, a consecuencia de la falta de métodos de pesquisa adecuados, favorecida por los pocos síntomas y la falta de técnicas de tamizaje en etapas tempranas, lo que dificulta el diagnóstico oportuno, que es el único curable.

Por su parte el estado de Veracruz aportó a ese mismo registro y periodo 101 casos nuevos, con una tasa por debajo de la media nacional de 2.8 casos por 100000 mujeres por año.

El Centro Estatal de Cancerología de Veracruz reportó 189 egresos hospitalarios por esta enfermedad, entre los años 1998 y 2001, ocupando el tercer sitio después del cáncer del cuello uterino y del cáncer de la glándula mamaria, y en el periodo 2005-2009 se ha mantenido en el mismo lugar igualmente en estadios avanzados de la enfermedad.

### **Factores de riesgo y protección**

**Edad.** Esta variedad de neoplasia, al igual que los mesenquimatosos y los cordones sexuales, se incrementa a partir de los 40 años de edad y tiene un pico máximo de presentación entre los 70 y 79 años. Más de 40% de mujeres que son diagnosticadas de CEO tienen 65 o más años, con un media de 61 años. La tasa de mortalidad aumenta con la edad, llegando a 55.8 muertes por 100000 mujeres por año en el grupo de 80 a 84 años, mientras que la máxima incidencia de los tumores de células germinales es entre los 15 y 19 años de edad.

**Raza.** Es poco probable que las características raciales y genéticas interfieran en la incidencia, ya que las mujeres orientales de segunda generación que habitan en Estados Unidos tienen los mismos índices de morbilidad que los de la mujer norteamericana. Otro estudio elaborado en ese país reporta un índice ligeramente menor de presentación de CEO en las mujeres de raza negra, en las hispanas, así como en las

chinas y japonesas, a diferencia de la mujer blanca en ese país, mientras que para los tumores no epiteliales se mantiene una misma frecuencia.

Paridad. Constituye un factor de protección, pues en mujeres multíparas de 4 o más hijos, el riesgo a padecer la enfermedad es de la mitad, en comparación con las nulíparas. Al parecer el riesgo de CEO disminuye con cada embarazo entre un 10% y 15%. Se considera como un factor de riesgo, cuando la madre en edad avanzada tiene a su primer hijo.

Procedimientos quirúrgicos ginecológicos. La salpingoclasia y la histerectomía reducen el riesgo de CEO debido a la disminución del aporte sanguíneo recibido por el ovario y la consecuente anovulación que provoca. Además, en estas condiciones la menopausia se presenta a edades más tempranas. Otra teoría razonable para explicar la menor frecuencia de esta enfermedad es que se impide la continuidad del medio vaginal hacia el ovario y, por tanto, se obstruye la entrada de carcinógenos hacia la cavidad peritoneal, como infecciones virales y partículas de talco.

Alimentación al seno materno y anticoncepción. Las mujeres que amamantan por más de 6 meses adquieren cierto factor de protección. Este tipo de alimentación causa anovulación, disminuyendo el trauma en el epitelio ovárico. Los anticonceptivos provocan el mismo efecto, al suprimir la ovulación y reducir la secreción de gonadotropinas hipofisarias. Se ha observado una reducción del riesgo hasta de 70% en aquellas mujeres que los han consumido regularmente durante 6 años y dicha protección se mantiene aun después de interrumpirlos. Se ha publicado que las pacientes que se someten a inducción de la ovulación por esterilidad tienen una mayor posibilidad de desarrollarlo.

Cáncer de ovario familiar o hereditario. Se estima que entre 5% y 10% de los casos de cáncer de ovario tienen un componente familiar, sobre todo en aquellos con 2 o más neoplasias malignas del ovario en familiares de primero o segundo grado, y se transmite por herencia autonómica dominante. Se han identificado dos manifestaciones de esta enfermedad: *a)* el Síndrome de Cáncer de Mama y Ovario, que es el más frecuente y se puede diagnosticar en una misma persona, y que se relaciona con los genes BRCA1 (entre 70% y 100% de los casos) y con el

BRCA2 en el cromosoma 13q12-13, en especial con cáncer de mama en el hombre; y *b*) el Síndrome de Cáncer de Colon no Polipoide (síndrome de Lynch) que se asocia a cánceres colorrectales o de endometrio, caracterizado por su herencia autonómica dominante y de 3 o más familiares de primer grado con cáncer de colon o endometrio.

Existe otro síndrome poco estudiado: el de cáncer de ovario de sitio específico, en el cual hay antecedentes de carcinoma de ovario pero no de la glándula mamaria, y se relaciona con el gen BRCA1 en el cromosoma 17q12-21.

**Dieta.** La alta ingesta de grasas en el régimen alimenticio de los países desarrollados fue el factor de riesgo de mayor importancia encontrado en relación con las naciones no industrializadas. Por lo tanto, se considera que los alimentos con alto contenido en grasas son los responsables de dicho aumento.

## Patogenia

Se sustentan dos hipótesis para explicar el desarrollo del CEO: la primera, llamada "hipótesis de la ovulación incesante", refiere que las ovulaciones continuas conllevan a un trauma de la superficie del epitelio con cada ovulación, distorsionando los mecanismos de reparación y, consecuentemente, se desarrolla una neoplasia. Esta teoría se apoya en el riesgo aumentado de las pacientes con menarca temprana y menopausia tardía, las cuales no han tenido un "descanso" de ciclos ovulatorios, o de aquellas mujeres estériles que se sometieron a la inducción de la ovulación por tiempo prolongado, en comparación con las que han tenido embarazo, lactancia o utilizado anticonceptivo. La segunda hipótesis sugiere que las mujeres con altas concentraciones de gonadotropinas tienen riesgo aumentado de padecer CEO, basados en una mayor frecuencia de esta enfermedad en edades donde fisiológicamente las gonadotropinas se encuentran aumentadas, como en la perimenopausia o posmenopausia.

## Anatomía patológica

En el caso de las neoplasias del ovario, 65% son de origen epitelial, y se derivan tres tipos de tumores de esta clase: serosos, mucinosos, endometrioides, etc., aunque es frecuente una combinación de esos epitelios en un mismo tumor. Se denominan epiteliales por su origen histogénico común, pues proceden del mesotelio celómico que recubre tanto la superficie del ovario como los órganos müllerianos, la trompa de Falopio (epitelio seroso), la mucosa endometrial (endometrioide) y el cuello uterino (mucinoso).

La clasificación histológica utilizada para las neoplasias de la superficie epitelial del ovario se describe en el cuadro 1.

Tumores malignos serosos. El carcinoma seroso representa más de la mitad de casos de todas las neoplasias malignas de ovario, en especial la variedad cistadenocarcinoma, que es el tumor maligno más frecuente en este órgano, con 40%. Se presenta en mujeres entre la sexta y séptima década de la vida y el ovario contralateral se ve afectado en 50% de las pacientes. Son de crecimiento rápido, con frecuencia hay líquido de ascitis y pueden alcanzar gran tamaño antes de efectuar el diagnóstico.

Tumores malignos mucinosos. El cistadenocarcinoma mucinoso es una entidad rara antes de la menarca y después de la menopausia. Se presenta por lo regular en la quinta década de la vida y es bilateral en 20% de las pacientes. Macroscópicamente estos tumores se observan como grandes neoplasias multilobuladas, rellenas de líquido gelatinoso viscoso, con áreas sólidas, y constituyen 10% de todos los cánceres del ovario. En menos de 5% de los casos, este tumor coexiste con el pseudomixoma peritoneal, que se caracteriza por la presencia extensa de un tumor gelatinoso que difiere en peculiaridades macroscópicas y microscópicas del cistadenocarcinoma.

Tumores endometrioides. Macroscópicamente son indistinguibles de la endometriosis y es raro que coexistan con ella. Entre 20% y 50% de los casos los carcinomas endometrioides del ovario se presentan con un adenocarcinoma endometrial. El ovario contralateral se afecta en 40% de casos y constituyen aproximadamente 20% de todas las neoplasias malignas situadas en el ovario.

**Cuadro 1.** Clasificación histológica de los tumores epiteliales del ovario (Scully, 1979)

- 
- a) Tumores serosos
1. Benignos
  2. Limítrofes
  3. Malignos
    - i. Adenocarcinoma, adenocarcinoma papilar y cistadenocarcinoma papilar
    - ii. Carcinoma papilar de superficie
    - iii. Adenofibroma maligno y cistadenofibroma
- b) Tumores mucinosos
1. Benignos
  2. Limítrofes
  3. Malignos
    - i. Adenocarcinoma y cistadenocarcinoma
    - ii. Adenofibroma y cistadenofibroma malignos
- c) Tumores endometrioides
1. Benignos
  2. Limítrofes
  3. Malignos
    - i. Cistadenoma
      - Adenocarcinoma
      - Adenoacantoma
      - Adenofibroma y cistadenofibroma
    - ii. Sarcomas del estroma endometrial
    - iii. Tumor mülleriano mixto
- d) Tumores de células claras
1. Benignos
  2. Limítrofes
  3. Maligno
    - i. Carcinoma y adenocarcinoma
- e) Tumores de Brenner
1. Benignos
  2. Limítrofes
  3. Malignos
- f) Tumores epiteliales mixtos
1. Benignos
  2. Limítrofes
  3. Malignos
- g) Carcinoma indiferenciado
- h) Tumores epiteliales no clasificados
-

Adenocarcinoma de células claras. Son tumores poco frecuentes que se caracterizan por presentar grandes células epiteliales con abundante citoplasma claro. Con frecuencia se asocian a la endometriosis o al carcinoma endometriode del ovario. Es un tumor sumamente agresivo, aun confinado al ovario, ya que sólo sobrevive la mitad de las pacientes a los 5 años, y es excepcional la supervivencia cuando se extiende más allá del órgano. Representan 6% de los tumores malignos.

Tumor de Brenner. Es sumamente raro, unilateral, de tamaño promedio menor a 4 cm, se presenta entre la quinta y sexta década de la vida y se confunde comúnmente con el fibroma ovárico. La mayoría de estos tumores son benignos, pero se pueden manifestar como tumores limítrofes o malignos.

Tumores borderline. También llamados limítrofes o de bajo potencial maligno. Se presentan en el 10% a 15% de los tumores epiteliales y se asocian con una alta tasa de curación, pues no existe evidencia de invasión histológica. Pueden tener cualquier variedad epitelial, afectan a menores de 40 años de edad (en 25% de casos), son bilaterales (entre un 25% a 40%) y se encuentran en estadio I en 80% de las pacientes. La supervivencia a los 5 años en el estadio I oscila entre 90% y 100 por ciento.

### **Cuadro clínico**

Desafortunadamente, cuando se diagnostica esta patología se encuentra en etapas avanzadas (estadios III y IV) en más de 70% de pacientes, ya que la enfermedad temprana es asintomática. Es obligado tener en cuenta que el cáncer de origen hereditario aparece aproximadamente 10 años antes, según se ha observado en la población general; por tanto, una historia minuciosa de sus antecedentes es de suma importancia.

Algunos síntomas en estadios iniciales son muy vagos: existen molestias gastrointestinales inespecíficas y sensación de plenitud abdominopélica, por lo que aquellas pacientes que no mejoran su sintomatología con el tratamiento, sobre todo en la posmenopausia, deben ser candidatas a investigación de una neoplasia ovárica.

Los síntomas marcados obedecen por lo general a una enfermedad avanzada y se manifiestan por aumento de volumen abdominal a expensas de crecimiento del tumor y líquido de ascitis, dolor en hipogastrio, sensación de plenitud causada por compresión o diseminación de la neoplasia a órganos vecinos, pérdida progresiva de peso y edema de miembros inferiores. La disnea es frecuente cuando hay un aumento considerable del volumen abdominal a expensas del tumor y ascitis o derrame pleural.

A la inspección podemos encontrar lo que algunos autores denominan el "tipo neoplásico ovárico", que se caracteriza por abdomen de batracio, vascularidad abdominopélvica aumentada, facies afilada, palidez y delgadez de las extremidades y desnutrición.

Dada la dificultad de la palpación, durante la exploración ginecológica sólo se detecta alrededor de 15% de cánceres asintomáticos. Es común palpar aumento de tamaño anexial cuando el tumor es superior a 5 cm y en pacientes mayores de 40 años debemos descartar una neoplasia maligna, pues en más de 90% de los cánceres ováricos se supera ese tamaño. Los datos clínicos de malignidad del tumor son: tumor bilateral, consistencia sólida, fijo a estructuras, de contornos irregulares, líquido de ascitis concomitante y fondo de saco vaginal ocupado. Nunca se debe omitir la exploración rectoabdominal, vagino-rectal y la palpación de los ganglios inguinales. En etapas avanzadas los signos y síntomas son floridos.

## Diagnóstico

En mujeres sintomáticas los métodos de detección son: exploración física, la cual detecta un cáncer ovárico por cada 10 000 exploraciones bimanuales; utilización del marcador tumoral CA 125, que muestra cifras elevadas en 80% de pacientes con CEO, aunque también pueden encontrarse cifras altas en enfermedades benignas como la endometriosis, enfermedad pélvica inflamatoria, gestación y tumores ováricos benignos. Los niveles por encima de 35 U/ml del CA 125 tienen mayor sensibilidad en mujeres mayores de 50 años, y, si bien tiene alta especificidad, carece de sensibilidad, sobre todo en estadios iniciales.

La ecografía transvaginal en mujeres mayores de 40 años tiene una sensibilidad mayor a 95% y su diagnóstico se basa en las características morfológicas y volumen del ovario. El doppler color en conjunto con la ecografía transvaginal tiene una sensibilidad cercana a 100% y especificidad cercana a 95% para la detección de esta enfermedad en etapas tempranas. Se recomienda para la detección oportuna del CEO que todas las mujeres se hagan una historia clínica completa, teniendo especial cuidado en los antecedentes familiares de cáncer, y una exploración bimanual vaginoabdominal, rectovaginal y rectoabdominal. Si se identifican antecedentes de riesgo para esta neoplasia, además de lo anterior, se debe practicar una ecografía transvaginal complementada con doppler color y determinación de CA 125 en forma anual.

No hay pruebas de que exista beneficio en la detección oportuna del CEO en mujeres que presentan un o ningún familiares de primera línea con cáncer ovárico. Algunos autores han recomendado que si se presenta esta patología en pacientes de alto riesgo se realice anualmente una culdocentesis con aspiración de líquido peritoneal para el análisis citológico; actualmente no hay estudios que apoyen su utilidad.

En pacientes sintomáticas la aspiración del líquido de ascitis no ha demostrado alta sensibilidad y especificidad, ya que solo 25% apoya el diagnóstico y su indicación principal es la descompresión abdominal para mejorar la mecánica ventilatoria. La ecografía es el mejor método para la detección de masa ovárica y se basa en el tamaño del tumor, presencia de septos, paredes gruesas en los quistes, crecimientos papilares intraquísticos y ecogenicidad de la neoplasia. El doppler color tiene similar precisión que la ecografía transvaginal y su diagnóstico se fundamenta en las características sonográficas del flujo sanguíneo de alta resistencia en los vasos neoformados, en comparación con la vascularidad normal de tumores benignos.

La biopsia transabdominal tiene uso limitado y el estudio de extensión por medio de laparoscopia se puede realizar técnicamente, pero no ha demostrado ser superior a la laparotomía. El estudio del tumor para el examen histológico es el que marca el correcto diagnóstico.

Los estudios a practicar antes de iniciar el tratamiento incluyen una teleradiografía de tórax y ultrasonografía (transvaginal y/o doppler

en color) y no está normada la necesidad de solicitar de manera rutinaria la resonancia magnética o la tomografía axial computarizada para valorar la extensión de la enfermedad. El PET-SCAN es un método que mejora la identificación de la extensión de la enfermedad.

Los marcadores tumorales que se deben solicitar son: CA 125, el cual se eleva en tumores epiteliales excepto en el adenocarcinoma mucinoso. Este reporta mayor sensibilidad con el marcador 19-9 y el antígeno carcinoembrionario. La alfafetoproteína, hormona gonadotropina coriónica y deshidrogenasa láctica se elevan en los tumores de ovario de origen germinal.

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos recomienda, ante la aparición de cualquier tumor pélvico, conocer el índice de riesgo de malignidad para el tumor del ovario (RMTO I), descrito por Jacobs en 1990. Se utiliza el reporte de inmunohistoquímica del CA 125, el ultrasonido que se expresa con una calificación de 0 a 3 y el estado menopáusico: 1, si es la mujer premenopáusica y 3 si es posmenopáusica. Este índice tiene una sensibilidad de 85% y especificidad de 97%. Para 1996, Tiangulstad ideó una variación a la calificación de Jacobs con su RMI I, nombrado índice de riesgo de malignidad, RMI II que, a diferencia del RMI I, tiene valores de menopausia del 1 al 4 y del ultrasonido pélvico del 1 al 4; ambos con la suma de más de 200 como nivel de corte.

La supervivencia se ve influida por el volumen del tumor; a mayor carga de éste, menor es la supervivencia de la enferma. De 1975 a 2004, con cirugía óptima y la mejor quimioterapia en su momento, se alcanzó una mediana de supervivencia global entre 2 y 5 años; después de la recaída la supervivencia no rebasó los dos años.

Los grandes estudios clínicos publicados en los últimos 15 años revelan que la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de las pacientes con enfermedad avanzada está entre 16 y 23 meses, mientras que la mediana de SC se ubica entre 31 y 65 meses. Después de la quimioterapia con cisplatino ha sido escasa la mejoría de los tratamientos; las tasas de supervivencia no se han incrementado sustancialmente, con la necesidad de mejorar los regímenes terapéuticos; se tiene la idea de que la diana pueda ser el uso de agentes anti-angiogénicos en los tratamientos para cáncer de ovario epitelial.

## Estadificación

El pronóstico más importante para la supervivencia de la paciente es el estadio en que se encuentra al momento del diagnóstico. Para esto la FIGO recomienda un protocolo quirúrgico que se basan en el estudio y la comprensión de la historia natural de la diseminación del cáncer de ovario. A partir de ahí realiza la estadificación quirúrgica por estadios de la enfermedad (véase los cuadros 2 y 3).

### Cuadro 2. Cirugía para la estadificación adecuada del cáncer de ovario

---

1. Exploración bajo anestesia
  2. Incisión media abdominal supra-infraumbilical
  3. Lavados peritoneales
    - Aspiración de líquido de ascitis o peritoneal
    - Fondo de saco de Douglas
    - Correderas parietocólicas
    - Diafragma
  4. Inspección abdominal minuciosa
    - Intestino delgado (Inspección del ángulo de Treitz hasta válvula ileocecal)
    - Intestino grueso, desde ciego hasta recto
    - Superficies peritoneales y mesentéricas
    - Hígado, vesícula, bazo, riñones y estómago
  5. Histerectomía total abdominal
  6. Salpingooforectomía bilateral
  7. Omentectomía
  8. Apendicectomía
  9. Biopsias de adherencias y zonas sospechosas
  10. Biopsias ganglionares retroperitoneales
    - Pélvicos bilaterales y aórticos
  11. Biopsias aleatorias múltiples
    - Peritoneo vesical, fondo de saco de Douglas, espacios paracólicos y diafragma
-

**Cuadro 3.** Estadificación del cáncer de ovario

---

Estadio I	Crecimiento limitado a los ovarios
Estadio IA	Crecimiento limitado a un ovario, sin ascitis, sin crecimiento en la superficie externa y con cápsula íntegra
Estadio IB	Crecimiento limitado a los 2 ovarios. Sin ascitis, sin crecimiento en la superficie externa y cápsula íntegra
Estadio IC	Estadio IA o IB con tumor en la superficie de uno o ambos ovarios, con cápsula rota y/o presencia de células malignas en el líquido de ascitis o lavados peritoneales
Estadio II	Crecimiento que afecta a uno o ambos ovarios con extensión pélvica
Estadio IIA	Extensión y/o metástasis a trompas de Falopio y/o útero
Estadio IIB	Extensión a otros tejidos pélvicos
Estadio IIC	Tumor en estadio IIA o IIB con tumor en la superficie de uno o ambos ovarios, cápsula rota y/o ascitis que contiene células malignas o con lavados peritoneales positivos
Estadio III	Tumor que afecta uno o ambos ovarios con implantes peritoneales fuera de la pelvis y/o ganglios retroperitoneales o inguinales positivos. La metástasis hepática superficial indica estadio III. Extensión maligna demostrada histológicamente en intestino delgado y epiplón
Estadio IIIA	Tumor macroscópico limitado a la pelvis verdadera con ganglios negativos pero con afección microscópica confirmada histológicamente en la superficie peritoneal
Estadio IIIB	Tumor que afecta uno o ambos ovarios con implantes confirmados histológicamente en las superficies peritoneales abdominales pero ninguno de ellos mayor de 2 cm de diámetro. Ganglios linfáticos negativos
Estadio IIIC	Implantes en la superficie peritoneal con diámetro superior a los 2 cm y/o ganglios retroperitoneales o inguinales positivos
Estadio IV	Crecimiento limitado a uno o ambos ovarios, con metástasis a distancia. Si existe derrame pleural la citología debe ser positiva para considerar este estadio. Las metástasis hepáticas parenquimatosas indican estadio IV

---

Adicionalmente, en la clasificación por estadios, se ha recomendado para evaluar el impacto del pronóstico en la etapificación en estadio IC y IIC, conocer si la ruptura del tumor la produjo el cirujano durante el procedimiento y si el origen de las células positivas a malignidad en la citología provenía de los lavados peritoneales o de la recolección del líquido de ascitis.

## Tratamiento

Se expone una síntesis del esquema de tratamiento del CEO posterior a la estadificación, según el protocolo quirúrgico para esta enfermedad:

Estadio IA, IB y grados histológicos 1 y 2. Se realiza cirugía siguiendo los pasos marcados en la tabla 2, sin tratamiento adyuvante y seguimiento postratamiento como se anota más adelante.

Estadio IC, todos los estadios II, grado histológico 3 (tumores indiferenciados) o variedad de células claras. Administración de quimioterapia adyuvante con cisplatino más taxol o ciclofosfamida de 3 a 6 ciclos, dependiendo de la respuesta o del riesgo.

Estadio III y IV. Intentar cirugía citorreductora y posteriormente aplicación de quimioterapia con cisplatino más taxol 6 ciclos; si hay remisión completa se mantiene en control, pero si progresa o existe respuesta incompleta a la quimioterapia se indica la administración de segunda línea de quimioterapia.

Si existen recidivas durante el control se sugiere:

a) Periodo libre de enfermedad durante 6 meses o más: intentar citorreducción secundaria y continuar con el mismo esquema de quimioterapia inicial.

b) Periodo libre de enfermedad menor a 6 meses, administrar segunda línea de quimioterapia (si no ha recibido taxol se debe indicar), si ya ha sido expuesta al esquema taxol más platino indicar topotecan o etopósido.

La indicación actual de la radioterapia es en aquellas pacientes donde esté contraindicada la quimioterapia, en estadios I y II con residuales de tumor microscópicos a base de fósforo radiactivo intraperitoneal o radioterapia externa en residuales menores de 2 cm.

Tratamiento de los tumores de ovario borderline (límitrofes o de bajo potencial maligno):

Estadio I. Es básicamente quirúrgico y es el mismo practicado en el protocolo de estadificación. En mujeres con deseos de procrear, se realiza la extirpación del tumor con conservación de útero y anexo contralateral y no se administra tratamiento adyuvante.

Estadio II. Igual que en el estadio I, sin terapia adyuvante, pues la efectividad del tratamiento complementario con radioterapia o quimioterapia no ha reportado beneficios.

Estadio III y IV. Cirugía citoreductora para intentar reseca la mayor parte de la enfermedad y valorar la terapia adyuvante, individualizando cada caso.

### **Ooforectomía profiláctica**

Una opción de manejo es la ooforectomía profiláctica, la cual se realiza en mujeres con antecedentes de alto riesgo: historia familiar de cáncer de ovario y/o mamario, antecedente de CM diagnosticado antes de los 40 años de edad o bilateral, mutación en el BRCA1 y BRCA2, el cual es responsable de 90% del cáncer ovárico hereditario.

Recientes estudios mostraron que las pacientes que presentan mutación en el BRCA1 tienen un riesgo acumulado de presentar CA de ovario de alrededor de 70%, en comparación del 11% para el BRCA2.

El tratamiento más efectivo para la paciente con factores de alto riesgo y riesgo genético aumentado para desarrollar una neoplasia ovárica maligna es someterse a la ooforectomía bilateral profiláctica, ya que reduce hasta 95% las probabilidades de presentar esta enfermedad.

### **Seguimiento de las pacientes**

Durante los dos primeros años del tratamiento primario, se debe efectuar cada 3 meses exploración física completa, haciendo énfasis en la exploración bimanual pélvica y la abdominal para la detección de recu-

rrencia de la enfermedad, ya que la recidiva más frecuente es el abdomen-pelvis en 90% de casos, y cúpula vaginal en 50% de las pacientes. También se solicitará el marcador CA 125 cada 3 meses; cuando se tenga elevación de este marcador sin enfermedad evidente por exploración o imagen, la indicación de administración de quimioterapia debe decidirse con cautela. La resonancia magnética, TAC, PET-SCAN, ecografía y pruebas de laboratorio se solicitan según los hallazgos encontrados.

Del tercero al quinto año la exploración y la determinación de CA 125 se debe hacer cada 6 meses y la solicitud de estudios de imagen y laboratorio está supeditada a los hallazgos. Después del quinto año y durante toda la vida, la exploración y determinación de CA 125 se efectúa anualmente, con apoyo imagenológico y de laboratorio en caso de sospecha de recurrencia.

Cirugía de segunda observación (*second-look*). Se utiliza como un estudio de extensión posterior al tratamiento primario en pacientes clínicamente libres de enfermedad, así como a la exploración imagenológica, física y marcadores tumorales. Su objetivo principal es la verificación de que la paciente se encuentra libre de enfermedad. Se encuentra en discusión la utilidad de seguir realizando laparotomías de segunda observación, pues no se ha comprobado aumento en la sobrevida, y aun reportándose negativa la laparotomía de segunda observación tiene alrededor de 50% de posibilidades de recurrencia. A favor de esta cirugía se encuentra la posibilidad de diagnosticar una recurrencia temprana, que ha pasado desapercibida por otros métodos diagnósticos y su concomitante tratamiento. Otro importante aporte es la suspensión de la quimioterapia al asegurarse de que no existe enfermedad activa.

## **Pronóstico**

Los factores pronósticos de mala evolución son: el estadio avanzado de la enfermedad según estadificación de la FIGO, presencia de células malignas en el líquido de ascitis, tumores histológicamente indiferenciados tienen peor pronóstico, tipo histológico agresivo, alteraciones en el contenido de ADN, sobre expresión de algunos oncogenes, alteración

en la función de los genes de supresión, resistencia a la quimioterapia, edad de la paciente y cantidad de tumor remanente en la cirugía.

La sobrevida a 5 años en estadio I es entre 76% y 93%, estadio II, de 60% a 74%, estadio IIIA, 41%, IIIB 25%, IIIC 23% y estadio IV, 11 por ciento.

## Bibliografía

- ALBERTS, D. S., C. Jiang, P. Y. Liu, S. Wilczynski, M. Markman, y M. L. Rothenberg. "Long-Term Follow-Up of a Phase II Trial of Oral Altretamine for Consolidation of Clinical Complete Remission in Women with Stage III Epithelial Ovarian Cancer in the Southwest Oncology Group", *Int J Gynecol Cancer*. 2, 2004, pp. 224-228.
- AHUED-AHUED, R. y S. C. Fernández del Castillo. *Ginecología y obstetricia aplicadas*. 2a ed., Manual Moderno, México, 2003.
- BANKIWSKI, J. B., E. A. Hearne, C. N. Lambrou y E. E. Wallach. *The Johns Hopkins Manual of Gynecology and Obstetrics*. 2a ed., Lippincott Williams & Wilkins, Washington, 2002.
- BEREK, J. S. *Ginecología de Novak*. 13a ed., McGraw-Hill/Interamericana Editores, México, 2004.
- CORONEL-BRIZIO, P. y G. R. Guzmán. "Cáncer ginecológico y de la glándula mamaria en el Centro Estatal de Cancerología de Veracruz, S.S.", *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*. 29 (6), 2002, pp. 219-223.
- COTRAN, R., V. Kumar y T. Collins. *Patología estructural y funcional*. 6a ed., McGraw-Hill/Interamericana Editores, México, 2000.
- DISAIA, J. P. y T. W. Creasman. *Oncología ginecológica clínica*. 6a ed., Harcourt, España, 2002.
- FERNÁNDEZ DEL CASTILLO, S. C. *Cáncer genital femenino. Programa de Actualización Continúa en Ginecología y Obstetricia. 1997-1998. Ginecología. Libro 8*. Inter-sistemas, México, 1998.
- INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA. *Manual de Oncología. Procedimientos médico-quirúrgicos*. McGraw-Hill/Interamericana, México, 2013.
- JORDAN, J. S., C. A. Green, C. D. Whiteman *et al.* "Risk Factors for Benign Serous and Mucinous Epithelial Tumors", *Obstetrics Gynecol*. 2007, pp. 647-654.

MILAM, R. M., K. A. Sood, S. King *et al.* "Supracervical Hysterectomy in Patients with Advance Epithelial Ovarian Cancer", *Obstetrics Gynecol.* 2007, pp. 641-646.

SECRETARÍA DE SALUD. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México, 1999. Dirección General de Epidemiología, 2003.

SOCIEDAD MEXICANA DE ESTUDIOS ONCOLÓGICOS. "Consenso nacional de cáncer de ovario", *Gaceta Mexicana de Oncología.* 2006, pp. 1-32.



## 44. CÁNCER DE OVARIO DE CÉLULAS GERMINALES

Los tumores de ovario de células germinales ocupan el segundo lugar en incidencia con 20% a 25% de todas las neoplasias de este órgano. Estas neoplasias tienen un gran parecido a los tumores de células germinales del testículo en los hombres y se derivan de las células primordiales del ovario. Aunque este grupo de neoplasias también puede surgir de sitios extragonadales como el mediastino y el retroperitoneo, la mayoría de los tumores proviene de la gónada femenina de las células germinales indiferenciadas.

### **Epidemiología**

Representa de 3% a 5% de todas las neoplasias malignas del ovario, y puede presentarse en la primera y segunda década de la vida en alrededor de 70% de los casos, con un pico de presentación a los 20 años y de estos últimos una tercera parte son malignos, es decir, mientras más joven es la paciente mayores probabilidades existen de que sea maligno y tenga un comportamiento agresivo.

Algunos autores reportan mayor incidencia de esta enfermedad en poblaciones asiáticas y negras que viven en Estados Unidos y menor para las mujeres blancas que habitan ese país.

## Anatomía patológica

Se presenta la clasificación histológica de estos tumores en el cuadro 1, según la Organización Mundial de la Salud y Norris O'Connor. Se dividen en disgerminomas y no disgerminomas y define tres categorías: 1. Tumor de células germinales primitivas; 2. Teorema bifásico o trifásico, que incluyen los teratomas inmaduros y los maduros sólidos o quísticos; 3. Teratomas monodérmicos y de tipo somático.

**Cuadro 1.** Clasificación de los tumores de células germinales

- 
- a) Disgerminoma
  - b) Tumor del seno endodérmico
  - c) Carcinoma embrionario
  - d) Poliembrioma
  - e) Coriocarcinoma
  - f) Teratoma
    - 1. Inmaduro
    - 2. Maduro
      - Sólido
      - Quístico
        - Quiste dermoide
        - Quiste dermoide con transformación maligna
    - 3. Monodérmicos y altamente especializados
      - Struma ovari
      - Carcinoide y adenocarcinoide
      - Otros
    - 4. Formas mixtas
      - Gonadoblastoma
      - Otros
  - g) Tumores de células germinales que crecen en gónada disgenética
-

## Marcadores tumorales

La identificación en sangre de la alfafetoproteína y de la hormona gonadotropina coriónica puede ser provechosa en el diagnóstico y en el seguimiento de estos tumores después de la cirugía. La fosfatasa alcalina (FA) y la deshidrogenasa láctica (DHL) la producen comúnmente los disgerminomas, y existe elevación de la misma en aproximadamente 95% de las pacientes; puede ser usada para el monitoreo de la enfermedad. Y en casos en que el componente del disgerminoma sea mixto, puede producir HGC en 5% de ellos. La enolasa neuro-específica se puede identificar en tumores germinales.

El carcinoma embrionario compuesto por células indiferenciadas produce la hormona gonadotropina coriónica (HGC) y la alfafetoproteína (AFP). El tumor del seno produce alfafetoproteína que, con valores mayores de 10-25 ng/mL, nos da una alta seguridad diagnóstica, al igual que el coriocarcinoma no gestacional, que produce HGC en los teratomas. Es infrecuente que produzcan algún marcador, pero en casi 33% de ellos puede estar elevada la alfafetoproteína. El CA 125 se puede encontrar elevado en algunos tumores malignos ováricos de origen epitelial, y nos hace sospechar de un cáncer en la paciente menor de 40 años y, aunque raro, puede estar presente en algunos tumores de células germinales (véase el cuadro 2).

**Cuadro 2.** Marcadores tumorales en las neoplasias malignas de células germinales

<i>Tumores germinales</i>	<i>AFP</i>	<i>HGC</i>	<i>LDH</i>	<i>CA 125</i>	<i>ENE</i>
Disgerminoma	-	+/-	+/-	+/-	+/-
Tumor del seno endodérmico	+	-		+/-	
Teratoma inmaduro	+/-	-		+/-	+/-
Coriocarcinoma	-	+			
Carcinoma embrionario	+/-	+			
Poliembrioma	+/-	+			

## Clínica y tratamiento

Disgerminoma. Es el tumor germinal maligno más frecuente y representa aproximadamente 3% de todas las neoplasias malignas del ovario. Tres cuartas partes de estos tumores aparecen en mujeres entre los 10 y los 30 años de vida; 5% lo hace antes de los 10 años de edad y son muy raros después de los 50 años; la media se ubica en los 22 años de edad y es el tumor maligno que más frecuentemente se relaciona con el embarazo, gonadoblastoma, disgenesia gonadal, síndrome de Turner, feminización testicular y hermafroditismo.

Entre sus características clínicas destaca su bilateralidad entre 10% y 30% de los casos; tres cuartas partes se encuentran en estadio I, y tienden a presentar un gran diámetro con un promedio de 15 cm al momento del diagnóstico, además de un rápido crecimiento. En 20% de los disgerminomas se encuentran otros tejidos de células germinales (disgerminomas mixtos). Los disgerminomas puros no producen ningún marcador en especial. Su diagnóstico diferencial se hace con el adenocarcinoma indiferenciado, carcinoma de células claras y linfoma. Está asociado con la disgenesia gonadal pura (46 xy) y mixta (45 x, 46 xy) y feminización testicular, por lo que es importante solicitar un cariotipo en la premenarquia, aunado a una neoplasia de ovario. El tratamiento consiste en la cirugía, etapificación de la enfermedad. Según los factores pronósticos se indicará la quimioterapia.

En mujeres jóvenes con deseos de conservar la fecundidad se efectúa salpingooforectomía unilateral y se deja ovario contralateral y útero, incluso cuando existe enfermedad metastásica, debido a la quimiosensibilidad del tumor. En caso de gestación completa y enfermedad avanzada, se realiza histerectomía total abdominal más salpingooforectomía bilateral y aplicación de regímenes de quimioterapia a base de BEP (bleomicina, etopósido y cisplatino) durante 4 ciclos, VBP (vinblastina, bleomicina y cisplatino) o VAC (vincristina, actinomicina y ciclofosfamida).

Aun en pacientes con etapas avanzadas y resección incompleta del tumor, la quimioterapia combinada con cisplatino proporciona un pronóstico excelente. El disgerminoma es muy sensible a la radioterapia y su empleo es curativo, aunque sólo debe emplearse como tratamiento

de primera línea en situaciones especiales. Las recurrencias se presentan en el primer año posterior al tratamiento por arriba de 70%, y deben tratarse mediante la combinación de radioterapia y quimioterapia. El pronóstico en etapa I es mayor a 95%, y con enfermedad avanzada se alcanza 80% de sobrevida a los 5 años.

**Tumor del seno endodérmico.** Es el segundo tumor en frecuencia de células germinales. Con cierta frecuencia tiende a confundirse con el carcinoma de células claras y representa 1% de todos los tumores malignos del ovario. Afecta a niñas y mujeres jóvenes con una media de presentación de 19 años de edad y muy rara vez a mayores de 40 años. Clínicamente se caracteriza por inicio súbito de síntomas pélvicos como dolor, sensación de plenitud, masa pélvica voluminosa y unilateral. En esta neoplasia se encuentran valores elevados de AFP; se utiliza para vigilar la manera en que la enferma reacciona al tratamiento.

En estadios iniciales y casos seleccionados de conservación de la fertilidad, se puede realizar una cirugía limitada con ooforectomía y quimioterapia. En todos los estadios donde no se requiera la conservación de la fertilidad, se recomienda el protocolo de etapificación de ovario seguido de quimioterapia adyuvante combinada, con cualquier esquema que contenga platino (BEP, etc.) de 3 a 4 ciclos administrados cada 2 a 4 semanas. El pronóstico global de sobrevida es entre 60% y 70% a los 5 años.

**Teratoma inmaduro.** Ocupa el tercer lugar en frecuencia de tumores germinales; se observa en menores de 15 años, pero se han detectado también en pacientes de 40 años de edad. Clínicamente se manifiestan por masa pélvica palpable, unilateralidad y presencia de dolor a la palpación en 75% de casos, debido a su tamaño, que llega a ser mayor a 18 cm de diámetro. Podemos encontrar pseudoprecocidad sexual, por producción de hormonas sexuales auspiciadas por la neoplasia; en su estado puro los marcadores son negativos.

El tratamiento para las pacientes en estadio Ia grado 1 tiene excelente pronóstico y no requiere tratamiento adyuvante, mientras que en etapas por arriba de Ia y de grado 2 en adelante, además de la cirugía etapificadora, se debe añadir tratamiento a base de quimioterapia que contenga cisplatino (VAC, BEP). La radioterapia se indica en pacientes con enfermedad localizada resistente a la quimioterapia. Cuando estos tumores contienen

restos embrionarios especializados, como elementos neurales inmaduros, tienen peor pronóstico. La tasa global de supervivencia a 5 años en grados de diferenciación 1, 2 y 3 es de 82%, 62% y 30% respectivamente.

**Coriocarcinoma embrionario.** Se distingue del coriocarcinoma del ovario por la ausencia de células de sincitiotrofoblasto y citotrofoblasto. La edad de presentación de la enfermedad es entre 4 y 28 años, con una media de 14 años. Por lo general el tumor secreta estrógenos, con la consecuente aparición de sangrado uterino anormal en mujeres prepúberes y la aparición de caracteres sexuales secundarios. Su presentación clínica es similar al tumor del seno endodérmico. Sin embargo, las lesiones producen con frecuencia AFP y HGC, que son de utilidad para la impresión diagnóstica y el seguimiento posterior al tratamiento quirúrgico y quimioterapia adyuvante a base de BEP. La radioterapia no parece ser de utilidad.

**Coriocarcinoma de ovario.** Tiene el mismo aspecto que el coriocarcinoma gestacional metastásico en los ovarios. Inducen precocidad sexual cuando se presentan antes de la menarca y producen HGC como un excelente marcador tumoral que nos sirve para su diagnóstico y seguimiento. El tratamiento consiste en cirugía y quimioterapia, pero el pronóstico de la enfermedad es malo, pues la mayoría de las pacientes presentan metástasis al momento del diagnóstico.

**Poliembrioma.** Lesión extremadamente rara que suele ocurrir en niñas antes de la menarca y da lugar a la pubertad precoz. Pueden producir AFP y HGC, pero debido a la rareza de esta enfermedad no se tiene experiencia sobre el mejor tratamiento; por el momento la cirugía y quimioterapia son el manejo estándar.

**Gonadoblastoma.** Es un tumor germinal de ovario benigno, compuesto también por células de los cordones sexuales. Su tratamiento es la extirpación ya que se malignizan en 50% de casos.

## Diagnóstico

En general, los antecedentes de la historia clínica y la sintomatología en la que se manifieste el aumento del volumen abdominal, dolor abdomi-

nal, síntomas urinarios y estreñimiento por compresión del tumor, pérdida de peso, náusea y vómito, ascitis y torción anexial, complementado con estudios de laboratorio (marcadores tumorales) y gabinete como una TAC, RM o ultrasonido nos darán la pauta a seguir en cada caso.

La clasificación es clínico-quirúrgica, la misma utilizada para los tumores epiteliales.

### **Seguimiento**

Se recomienda efectuar la exploración física y determinación de marcadores tumorales cada 4 a 6 semanas durante el primer año, cada 2 a 3 meses el segundo, cada 4 meses a partir del tercer año y cada 6 meses a partir del cuarto año en adelante. La radiografía de tórax, la TAC o resonancia magnética se deben realizar con un intervalo de cada 3 meses, y cada 6 a 12 meses los siguientes 3 años o ante la sospecha de recurrencia. Se les solicitará también DHL, HGC, alfafetoproteína para vigilar su presencia, elevación o remisión total.

### **Pronóstico**

Cuando en la primera cirugía se considera que no se dejó algún residual de la neoplasia, el porcentaje de supervivencia es de 90%, y con residual del tumor, 65%. En estadio I de la enfermedad es de 100%, en estadio II, 85%, en estadio III, 79% y 71% para el estadio IV.

En el caso de tumor de seno endodérmico y coriocarcinoma en etapas avanzadas la sobrevida es pobre, ya que entre 30% y 75% están libres de enfermedad a los 5 años. Otros pronósticos desfavorables son: edad mayor de 40 años y que la cirugía no la efectúe un cirujano con criterio oncológico.

En 20% de los casos de estos tumores, se muestra resistencia al platino o la enfermedad recurre en los dos primeros años de tratamiento.

## Bibliografía

- BEREK, J. S. y N. F. Hacker. *Oncología ginecológica*. 5a ed., Lippincott Williams and Wilkins, Barcelona, 2010.
- CLARKE-PEARSON, D. L. y J. T. Soper. *Manejo del cáncer ginecológico*. 1a ed., Amolca, Reino Unido, 2011.
- FLORES-FLORES, G. *Oncología ginecológica*. 1a ed., Trillas, Chiapas, 2011.
- GRANADOS-GARCÍA, M., O. Arrieta Rodríguez y D. Cantú de León. *Oncología y cirugía*. 1a ed., Manual Moderno, México, 2013.
- HERRERA-GÓMEZ, A. y M. Granados-García. *Manual de oncología. Procedimientos médico-quirúrgicos*. 5a ed., McGraw-Hill, México, 2013.
- ROSAL, J. y L. V. Ackerman. *Patología quirúrgica*. 10a ed., Amolca, Caracas, 2013.
- TORRES-LOBATÓN, A. "Tumores malignos de células germinales del ovario. Estado actual de su diagnóstico y tratamiento", *Ginecol Obstet Mex.* 82, 2014, pp. 177-187.

## 45. TUMORES OVÁRICOS DEL ESTROMA Y CORDONES SEXUALES

Este tipo de tumores también se conoce como “tumores funcionantes”, pues una tercera parte de ellos produce estrógenos, progesterona, testosterona y otros andrógenos, aunque la mayoría de ellos son inertes. Constituyen entre 2% y 4% de todas las neoplasias malignas del ovario y su máxima incidencia de presentación es alrededor de los 50 años de edad. Aunque los tumores de la estroma no son los únicos productores de hormonas.

La estroma gonadal contiene tanto células masculinas (células de Sertoli o Leydig) como femeninas (células de la granulosa o de la teca). La clasificación histológica propuesta por la OMS se detalla en el cuadro 1.

**Cuadro 1.** Clasificación histológica de los tumores de la estroma de los cordones sexuales

---

### 1. Tumores de células de la granulosa de la estroma

- Tumor de las células de la granulosa
  - a.* Tipo adulto
  - b.* Tipo juvenil
- Fibrotecoma
  - a.* Recoma
  - b.* Fibroma
  - c.* Fibrosarcoma
- Tumor de la estroma esclerosante

(Concluye)

2. Tumor de las células de la estroma: de Sertoli (androblastomas)
    - Tumor de células de Sertoli
    - Tumor de células de Leydig
    - Tumor de células de Sertoli y Leydig (grado 1, 2, 3); con elementos heterólogos, mixtos; retiforme
  3. Ginandroblastoma
  4. Tumor de los cordones sexuales con túbulos anulares
  5. No clasificable
- 

## Variedad histológica

### *Tumor de las células de la granulosa*

Más de la mitad de estas neoplasias se presentan en mujeres posmenopáusicas y sólo alrededor de 5% en pacientes prepúberes. Se encuentra con mayor frecuencia la variedad juvenil: más de 80% de casos. Desde el punto de vista clínico, las pacientes se presentan con dolor abdominal agudo debido a la tendencia del tumor a romperse, simulando apendicitis, embarazo ectópico roto, torsión de ovario u otras patologías pélvicas agudas. En mujeres premenárquicas se puede relacionar con pubertad precoz y puede presentar menstruación; en la mujer menopáusica puede presentarse sangrado uterino anormal, el cual es de obligada investigación. El crecimiento mamario y la mastalgia son algunos de los síntomas a tomar en cuenta.

Es importante señalar, que este tipo de tumor se relaciona con el carcinoma de endometrio y con la hiperplasia endometrial; más de 85% de enfermas son diagnosticadas en estadio I y la mayoría de las recurrencias aparecen el primer año después del tratamiento. Se ha utilizado la proteína reguladora de los folículos, que por lo general es producida por células de la granulosa, como un marcador útil para el seguimiento y la predicción anticipada de las recurrencias.

### *Tumor de las células de la granulosa juvenil*

Esta neoplasia es la responsable de las cuatro quintas partes de los tumores de la granulosa en mujeres menores de 20 años. Antes de la pubertad estos tumores inducen cambios sexuales secundarios precoces y se asocia con cierta frecuencia a la enfermedad de Ollier (endrocondromatosis múltiple). La mayor parte de estas lesiones se encuentran en estadio I (98%) y el tratamiento suele ser quirúrgico sin terapia adyuvante.

### *Tecoma-fibroma*

Estas neoplasias son semejantes en su histología. El fibroma no es maligno y no produce ninguna sustancia hormonal y cuando el tumor mide 6 o más cm de diámetro se asocia al Síndrome de Meigs, junto con ascitis y derrame pleural comúnmente derecho. Cuando se observan más de 3 mitosis por cada 10 campos de aumento se consideran fibrosarcomas con alto potencial maligno. Algunos tecomas pueden ser activos desde el punto de vista hormonal y los síntomas están relacionados con este hecho, similar al de los tumores de células de la granulosa. Esta neoplasia produce un aumento de patología endometrial y mamaria, suelen ser tumores sólidos y no se asocian a ruptura de la cápsula o síntomas agudos, a diferencia de los tumores de la granulosa. Histológicamente los tecomas y los fibromas son similares.

### *Tumores de células de Sertoli-Leydig (androblastoma, arrenoblastoma)*

Se presentan entre los 20 y 30 años de edad. El arrenoblastoma es el tumor virilizante clásico. Cerca de 30% de estas neoplasias producen signos y síntomas androgénicos como: oligomenorrea, amenorrea, atrofia mamaria y genital, pérdida de la disposición ginecoide de la grasa corporal para posteriormente masculinizarse la voz. Existe, además, hirsutismo, acné, calvicie, alteración de la libido y crecimiento del clítoris. El tumor de las células de Sertli, también denominado adenoma de Pick, aunque

de rara presentación, tiene acciones feminizantes más que virilizantes. Los tumores de las células de Leydig por lo general son unilaterales, benignos, pequeños y producen testosterona con las consecuencias masculinizantes propias de esta hormona. El ginandroblastoma es muy raro y puede encontrarse unido a la síntesis de andrógenos y estrógenos.

El síndrome de Peutz-Jeghers se asocia con frecuencia a estas neoplasias y se caracteriza por la pigmentación café clara de la mucosa oral, cutánea y poliposis intestinal en 33% de los casos. Los tumores asociados a este síndrome son de tipo bilateral y por lo regular en un 80% presentan un comportamiento benigno; sólo 20% son malignos.

## **Tratamiento**

En pacientes perimenopáusicas o posmenopáusicas el tratamiento conducente es la histerectomía con salpingooforectomía bilateral en estadio I, sin terapia adyuvante, pero en tumores de la estroma con ruptura capsular, tumores indiferenciados, tumores de Sertoli-Leydig y tumores de células lipídicas se debe considerar la administración de quimioterapia combinada, como vincristina, adriamicina y ciclofosfamida o con platino, doxorubicina y ciclofosfamida. La radioterapia pudiera estar indicada en los tumores de células de la granulosa dada su radiosensibilidad.

Tumores metastásicos. Las neoplasias malignas que metastatizan a ovario son tumores primarios de mama, endometrio, trompas de Falopio y tracto gastrointestinal. El tumor metastásico llamado de Krukenberg es una neoplasia indiferenciada con células en anillo de sello, de mal pronóstico; la supervivencia media es de un año.

## **Pronóstico**

Los tumores de células de la granulosa tienen buen pronóstico, se estima una supervivencia global a cinco años de entre 75% y 90%, porcentajes similares a los tumores de la granulosa juveniles. Por su parte,

los tumores de Sertoli-Leydig tienen pronóstico sombrío en los tipos indiferenciados, estadios avanzados de la enfermedad o en caso de rotura del tumor.

## **Bibliografía**

- CLARKE-PEARSON, D. L. y J. T. Soper. *Manejo del cáncer ginecológico*. 1a ed., Amolca, Reino Unido, 2011.
- BECKMANN, R. B. C. *et al.* *Obstetricia y ginecología*. 7a ed., The American College of Gynecologists and Obstetricians, Washington, 2015.
- BEREK, J. S. y N. F. Hacker. *Oncología ginecológica*. 5a ed., Lippincott Williams and Wilkins, Barcelona, 2010.
- BURKMAN, T. R. *et al.* *Gynecologic Oncology and Critical Care*. 6a ed., The American College of Gynecologists and Obstetricians, Washington, 2015.
- FLORES-FLORES, G. *Oncología ginecológica*. 1a ed., Trillas, México, 2011.
- GRANADOS-GARCÍA, M., O. Arrieta Rodríguez y D. Cantú de León. *Oncología y cirugía*. 1a ed., Manual Moderno, México, 2013.



## 46. PATOLOGÍA DE LA VAGINA

Cuerpos extraños en la vagina. Los más frecuentes son: pesario vaginal, condón, tampón, introducción de material en vagina por parte de las propias niñas. Lo anterior puede causar lesiones, infección y leucorrea, todo lo cual debe ser tratado.

Anomalías por dietiletilbestrol. El dietiletilbestrol es un estrógeno sintético que se prescribió en el decenio de 1900 para problemas del embarazo, pero que causaba en las hijas de las usuarias un mayor índice de adenocarcinoma vaginal de células claras o adenosis vaginal (epitelio cilíndrico en epitelio escamoso de la vagina). Actualmente este medicamento no se prescribe.

Quiste de conducto de Gartner. Se forman a partir de los vestigios de los conductos mesonéfricos (de Wolff). Son asintomáticos en su mayoría y se palpan en la pared lateral vaginal en la exploración manual o se pueden observar dependiendo de su tamaño. En ocasiones causan dolor, dispareunia y obstrucción. El tratamiento es marsupialización, drenaje o extirpación quirúrgica. Si son pequeños la vigilancia puede ser una forma de manejo.

Lesiones premalignas de la vagina. La neoplasia intraepitelial de la vagina (NIVA) es una entidad poco común, pero en los últimos años ha ido en aumento debido a una mayor incidencia del virus del papiloma humano (VPH) y de infecciones del tracto genital inferior. Al parecer esta enfermedad intraepitelial es la respuesta a un "disparador" carcinógeno común de los epitelios escamosos del cuello uterino y la vulva. En ambos casos se comparten zonas histológicas similares y zonas

anatómicas limítrofes. En varias ocasiones la vagina se ve involucrada por padecimientos premalignos del cérvix o vulva y puede ser una de las razones de su incremento en los reportes, sobre todo si se toma en cuenta que el cáncer *in situ* de la vagina es mucho menos frecuente en comparación con los del cuello del útero y vulva.

### **Incidencia**

La incidencia de la NIVA se incrementó en los últimos años en mujeres jóvenes, tal vez derivado de un inicio temprano de las relaciones sexuales y como consecuencia de infecciones venéreas, pero se puede presentar a cualquier edad, con un rango de entre los 45 a 65 años y una media de 50 años.

### **Clasificación**

La neoplasia intraepitelial de vagina se clasifica en tres grados según su sitio de afectación: la NIVA Grado I es aquella que se presenta en el tercio inferior del epitelio que está afectado por atipias celulares. En la NIVA Grado II las anomalías celulares alcanzan el tercio medio y parte superior del epitelio. En tanto en la NIVA Grado III las atipias celulares involucran todo el espesor del epitelio, desde la membrana basal hasta su superficie.

### **Factores de riesgo**

Se observa mayor frecuencia en pacientes con antecedente diagnóstico de lesión intraepitelial escamosa (LIE) del cuello uterino, con tratamiento previo conservador o histerectomía por esta causa; en infección por virus del papiloma humano, en especial los considerados de alto riesgo (como sucede en la LIE del cuello uterino); en infecciones recurrentes del tracto genital inferior, por falta de higiene, sobre todo en pacien-

tes de nivel socioeconómico bajo. Por ser de menor frecuencia, cuando se diagnostica la NIVA es necesario, a diferencia de las enfermedades premalignas del cérvix y de la vulva, realizar un estudio colposcópico minucioso, ya que es frecuente la multicentricidad de las lesiones.

### **Presentación clínica**

La neoplasia intraepitelial de vagina es asintomática; por tanto, se debe tener en cuenta la localización de las lesiones primarias, las cuales se ubican de un 80% a 90% en el tercio superior de la vagina, y de 10% a 20% en el tercio medio e inferior. Cuando se presenta después de una histerectomía por LIE debemos buscar lesiones en las comisuras de la cicatriz vaginal dejada por el procedimiento quirúrgico.

Algunos autores consideran que existen 5 grupos de mujeres con riesgo de presentar la NIVA, a saber:

a) Mujeres tratadas con histerectomía por LIE del cérvix, por su correlación con la NIVA. Durante muchos años se ha utilizado la histerectomía total abdominal como tratamiento definitivo de la LIE del cuello uterino de alto grado, debido a su importante índice curación, y se observa desarrollo de recidivas únicamente de 1% a 15% de las pacientes durante los dos primeros años posteriores al tratamiento, caracterizadas por lesiones neoplásicas en el manguito vaginal o en islotes aislados. La gran mayoría de las NIVA son consecuencia del tratamiento de las LIE de alto grado del cuello uterino. Para prevenir o disminuir la recurrencia vaginal de la LIE, algunos autores proponen una exploración colposcópica completa, tanto del cuello uterino como de los fondos de sacos vaginales, para evitar de esta manera pasar por alto alguna lesión multicéntrica. Sin embargo, estudios posteriores demostraron que aproximadamente 18% de pacientes tratadas por LIE de alta gradación desarrollaron una segunda lesión maligna o pre-maligna en cualquier otro sitio del cuerpo, y 50% de estos cánceres secundarios se hallaban en el tracto genital inferior.

b) Mujeres tratadas conservadoramente por LIE del cérvix, quienes posteriormente presentan NIVA. El método con mayor índice de éxito es

el láser, seguido de la escisión electroquirúrgica con asa (LEEP), la conización con bisturí frío y la crioterapia.

c) En mujeres que han sido sometidas a la radioterapia por cáncer ginecológico el epitelio vaginal sufre atrofia, falta de lubricación, rigidez y acortamiento en su longitud. Por consecuencia el desarrollo de una neoplasia vaginal se puede presentar de 10 a 15 años después de las radiaciones.

d) Pacientes inmunodeprimidas por enfermedades como el SIDA o después de un trasplante renal.

e) Pacientes con infección previa por VPH en el tracto genital inferior o pareja con infección de este virus.

La presentación más frecuente de la NIVA es la asociada a una lesión por LIE del cérvix o después de ella. La aparición de una nueva lesión de las ya tratadas es poco probable.

## Patología

El potencial maligno de la NIVA todavía no está bien documentado, pero debe concedérsele a la lesión la condición de precursora del cáncer invasor de vagina. El cáncer invasor vaginal y la NIVA tienen similitudes morfológicas e interrelaciones biológicas. Se sabe que la NIVA y la LIE del cuello uterino tienen una elevada incidencia de líneas aneuploides de DNA y una alta fracción de la fase S, identificando en ambos casos factores de riesgo similares. Reporta la literatura una progresión de 10 a 15 años de la NIVA al cáncer invasor en 9% de casos.

## Diagnóstico

Citología vaginal. Es un método adecuado para la detección de esta enfermedad en pacientes histerectomizadas o en aquellas con citología cérvico-vaginal anormal, descartando alteración del cérvix mediante la revisión colposcópica minuciosa.

**Colposcopia.** Es el método de detección de elección. La visualización colposcópica directa, seguida de la aplicación de ácido acético al 5% y el examen de las paredes vaginales, fondos de sacos e introito en ausencia de lesión del cérvix nos permite visualizar el lugar, la extensión, los límites y las características de la lesión, y define el sitio preciso de la biopsia para su corroboración histológica. La aplicación de lugol resulta útil para identificar lesiones microscópicas, después de la aplicación de ácido acético, pero las infecciones vaginales nos pueden dar imágenes de falsos, tanto positivos como negativos. Nunca debe omitirse la revisión colposcópica de la vulva.

**Biopsia.** La toma de tejido vaginal por medio de pinza de biopsia no siempre es fácil, pues la mucosa vaginal se desliza por debajo de la pinza con cierta facilidad, sin que se logre la toma de tejido. En estos casos la utilización de las pinzas de disección dentadas son útiles para tomar el tejido cerca de la lesión (nunca en el sitio de la lesión) y de esta forma tomar una biopsia adecuada. Se debe aplicar anestesia, y en los sitios de hemorragia provocados por la escisión de la biopsia, la presión local o aplicación de sustancias esclerosantes (nitrate de plata, solución de Monsel, etc.) son medidas adecuadas. El diagnóstico diferencial se hace con el cáncer invasor de vagina.

## **Tratamiento**

*a)* En infección por VPH se recomienda la aplicación diaria de 5-Fluoracilo en crema sobre la lesión, en capa fina durante 3 a 4 semanas, y se debe suspender en caso de reacción local intensa o sintomatología urente. También es útil el Imiquimod al 5% en crema, aplicado sobre las lesiones vaginales 3 veces por semana durante 4 semanas. Suspender la medicación en caso de efectos secundarios adversos como irritación local.

*b)* Escisión amplia con bisturí frío en lesiones de alto grado ubicadas en la mitad inferior de la vagina bajo anestesia, o aplicación de 5-fluoracilo 1 gramo intravaginal por semana durante 2 a 3 meses. Pero

conviene suspenderlo antes del tiempo si hay efectos secundarios adversos del medicamento.

c) De elección, el tratamiento con láser de CO<sub>2</sub> es lo indicado para cualquier grado de NIVA. Debe hacerse bajo anestesia local y bajo control colposcópico para delimitar los márgenes y la multicentricidad de la lesión.

d) En la enfermedad extensa, persistente o recurrente a tratamiento o posterior a la radioterapia, la colpectomía parcial o total es preferida por varios autores.

## Seguimiento

La citología se debe efectuar cada 3 meses, después del tratamiento, y cada 6 meses, durante un año, para hacerla después en forma anual durante 5 años. Esta es una manera segura de detectar la patología resistente o recidivante al tratamiento. De ser posible, la citología debe acompañarse de una colposcopia 2 veces al año y, posteriormente, en forma anual.

## Bibliografía

- BEREK, J. S. y N. F. Hacker. *Oncología ginecológica*. 5a ed., Lippincott Williams and Wilkins, Barcelona, 2010.
- CLARKE-PEARSON, D. L. y J. T. Soper. *Manejo del cáncer ginecológico*. 1a ed., Amolca, Reino Unido, 2011.
- DODGE, J. A., G. H. Eltabbakh, S. L. Mount, R. P. Walker, y A. Morgan. "Clinical Features and Risk of Recurrence among Patients with Vaginal Intraepithelial Neoplasia", *Gynecol Oncol*. 83 (2), 2001, pp. 363-369.
- FLORES-FLORES, G. *Oncología ginecológica*. 1a ed., Trillas, Chiapas, 2011.
- GONZÁLEZ SÁNCHEZ, J. L., G. Flores Murrieta, J. Chávez Brambila, J. M. Deolar-te Manzano y A. F. Andrade Manzano. "Topical 5-Fluorouracil for Treatment of Vaginal Intraepithelial Neoplasms", *Ginecol Obstet Mex*. 70, 2002, pp. 244-247.

GRANADOS-GARCÍA, M., O. Arrieta Rodríguez y D. Cantú de León. *Oncología y cirugía*. 1a ed., Manual Moderno, México, 2013.

HERRERA-GÓMEZ, A. y M. Granados-García. *Manual de oncología. Procedimientos médico-quirúrgicos*. 5a ed., McGraw-Hill, México, 2013.

ROSAI, J. y L. V. Ackerman. *Patología quirúrgica*. 10a ed., Amolca, Caracas, 2013.



## 47. CÁNCER DE LA VAGINA

*Jorge Ortiz González<sup>17</sup>*

### **Introducción**

Los carcinomas de vagina constituyen una entidad rara que supone 2% del total de los tumores ginecológicos, lo que representa 0.1%-0,2% de todas las neoplasias malignas en la mujer, y ocurre de 10 a 20 años posteriores a una neoplasia intraepitelial de la vagina (NIVA); en el 70% de los casos se encuentra en mujeres mayores de 50 años, con máxima incidencia entre los 60 y 70 años de edad. Cuando aparece en pacientes jóvenes se relaciona con la infección del virus del papiloma humano (VPH). Debido a su baja incidencia, la mayoría de los datos que se conocen sobre su historia natural, factores pronóstico y tratamiento, han sido obtenidos a partir de los resultados de pequeños estudios retrospectivos con las limitaciones que ello supone.

En la mayoría de los casos se trata de tumores metastásicos desde otras localizaciones genitales principalmente, por lo que antes de establecer el diagnóstico de tumor primario de vagina, y dada la rareza de esta entidad clínica, la existencia de otras localizaciones originarias debe ser excluida por completo. El 80%-90% de los tumores primarios de vagina son carcinomas escamosos, los cuales suelen aparecer en mujeres en edad posmenopáusica, quienes consultan a su ginecólogo por un sangrado transvaginal.

---

<sup>17</sup> Jorge Ortiz González es cirujano oncólogo (certificado), profesor de la Facultad de Medicina-Xalapa, de la Universidad Veracruzana y está adscrito al Centro Estatal de Cancerología Dr. Miguel Dorantes Mesa, SESVER.

## Factores de riesgo

Uno de los factores que con mayor frecuencia se sugieren como posibles predisponentes para la aparición de un carcinoma de vagina es el antecedente de una histerectomía previa en las pacientes diagnosticadas de un carcinoma primario de vagina, hasta en 57% de los casos. Otros autores, sin embargo, no encuentran un aumento significativo de la incidencia de histerectomías entre dichas pacientes, por lo que no existe acuerdo sobre la necesidad o no de realizar citologías de cúpula vaginal, a modo de escrutinio, a todas las pacientes histerectomizadas, con el fin de establecer un diagnóstico precoz del carcinoma primario de vagina. En la experiencia de varios autores mexicanos, se debe realizar las citologías vaginales durante toda la vida de las pacientes, ya que puede presentarse con mayor frecuencia otra neoplasia en el tracto genital inferior en alrededor de un 30 por ciento.

Se ha observado la presencia de otras neoplasias ginecológicas, principalmente de cuello uterino y vulva, varios meses antes de la aparición del carcinoma de vagina, aunque, de igual modo que en el caso anterior, existen datos poco concluyentes sobre el papel que juega en la etiología del carcinoma vaginal, ya que la presencia de dichos antecedentes puede variar entre 9%-27% de los casos. Entre otros factores de riesgo, también se ha sugerido la exposición vaginal al virus del papiloma humano –el cual tiene un papel muy importante como agente carcinógeno multicéntrico del tracto genital inferior–, la irradiación pélvica anterior –principalmente antes de los 45 años de edad– y efecto posradiación, falta de higiene, portar pesarios de forma prolongada –que actualmente rara vez se utilizan.

Un caso especial lo suponen los casos de exposición intrauterina al dietilestilbestrol (DES), en los que ya, en la década de los setenta, los doctores Herbst y Scully establecieron una relación causal clara con la aparición del carcinoma de vagina de células claras en pacientes jóvenes, observando que hasta 60%-70% de las pacientes diagnosticadas de adenocarcinoma de células claras habían estado expuestas a DES durante su vida intrauterina.

## Clínica

Los carcinomas, en 87% de los casos, aparecen en mujeres posmenopáusicas con una edad media de 67 años. El motivo inicial de consulta suele ser la aparición de un sangrado vaginal indoloro; sin embargo, existe un importante número de pacientes asintomáticas en el momento del diagnóstico, que puede variar de 20%-30% de los casos. Según diferentes series, entre 70%-100% de estas pacientes, que fueron diagnosticadas de manera casual mediante colposcopia y/o citología, tendrán enfermedad en estadios precoces 0 y I.

Las lesiones suelen aparecer con mayor frecuencia en la pared posterior de 1/3 superior de la vagina y en el momento del diagnóstico, hasta en 87% de los casos, el tamaño tumoral excede los 2 cm; la afectación linfática en ese momento varía entre 7%-14% de los estadios I, y 26% de los estadios II. Puede haber dolor o escurrimiento sanguinolento durante las relaciones sexuales.

## Diagnóstico

La estadificación del carcinoma de vagina es clínica y el diagnóstico se establece mediante biopsia y estudio anatomopatológico de las lesiones, siempre y cuando se cumplan los siguientes criterios:

- Siempre se debe excluir cualquier otro origen primario de la lesión vaginal.
- Se ha de verificar la completa ausencia de afectación cervical y/o vulvar en el momento del diagnóstico. Cualquier lesión neoplásica a cualquiera de estos niveles en cuello uterino y vulva debe ser considerada como la originaria del tumor primario y la lesión vaginal como metástasis o invasión del mismo.
- No debe existir el antecedente de neoplasias ginecológicas en los cinco años previos al diagnóstico
- Se ha de descartar la presencia de otro tumor primario, principalmente de vejiga, colon y recto y uretra.

## Estadificación

La clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) por estadios se realiza mediante el examen físico y, si está indicado, la rectoscopia, cistoscopia y telerradiografía de tórax. No altera la clasificación por estadios el resultado de la linfangiografía, tomografía o resonancia magnética, y debe emplearse para planear el tratamiento. Más de 75% de pacientes se encuentran en etapas clínicas II a IV al momento del diagnóstico. Los tumores que afectan la vulva y cérvix se consideran cánceres de cuello uterino y vulva (véase el cuadro 1).

**Cuadro 1. Estadificación de la FIGO**

Estadio 0	Carcinoma In situ
Estadio I	Cáncer limitado a la mucosa vaginal
Estadio II	Se extiende al tejido subvaginal sin llegar a la pared pélvica
Estadio III	Carcinoma que se extiende a la pared pélvica
Estadio IV	Invade mucosa de vejiga o recto o se extiende más allá de la pelvis verdadera
IVa	Crecimiento hacia órganos adyacentes
IVb	Diseminación a órganos distantes

## Factores pronósticos

Los dos factores pronósticos más significativos en pacientes afectadas de carcinoma escamoso vaginal son: 1) la profundidad de la penetración del tumor en la pared vaginal y en las estructuras locales, dato que viene determinado con el estadio, y 2) el tamaño tumoral.

No se ha visto que influyan de forma importante en el pronóstico la localización de la lesión, la edad de la paciente y el grado de diferenciación histológica del tumor.

## Tratamiento

No existen suficientes datos en la literatura como para proponer esquemas terapéuticos estándares en las pacientes con carcinoma primario de vagina, por lo que se ha de individualizar en cada uno de los casos. Los factores que han de ser considerados en el momento de plantear dichas estrategias terapéuticas son el estadio clínico de la enfermedad, tamaño y localización del tumor, presencia o ausencia de útero y si la paciente ha recibido radioterapia previamente –por lo general por un carcinoma de cuello uterino previo.

Si bien la radioterapia continúa como el tratamiento de primera elección en el carcinoma de vagina, en casos seleccionados podemos conseguir resultados similares mediante cirugía, siempre valorando la morbimortalidad derivada de cada una de dichas opciones y actuando con la misma intencionalidad de radicalidad o una combinación de cirugía-quimioterapia y radioterapia.

## Estadios precoces

Existen varios estudios publicados en la literatura en los que no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia, entre las pacientes con estadios (E) I tratadas con cirugía o con radioterapia.

El uso de diferentes regímenes terapéuticos de cirugía sola, radioterapia o una combinación de ambas, en estadios I y II de carcinoma de vagina no resulta en una diferencia significativa de la supervivencia en cada uno de los grupos.

De igual manera, no existe una correlación significativa entre la técnica de irradiación utilizada en estadios precoces (Ca In situ y I), y la incidencia de recurrencia local y/o pélvica. Tampoco la adición de radioterapia externa incrementa el grado de control local del tumor en estos casos (78%-92%), en comparación con aquellas pacientes tratadas únicamente con braquiterapia (80%-100%). Por el contrario, existen autores que obtienen un mejor resultado de supervivencia a los cinco años con el empleo de terapias combinadas de radioterapia.

En general, el campo de tratamiento en estos estadios precoces ha de incluir los ganglios pélvicos, el parametrio y la vagina, y llega al menos a abarcar 2 cm de paracolpos.

La cirugía debe ser a la primera opción, especialmente en aquellas lesiones particularmente localizadas en la pared posterior en las que dicho tratamiento nos asegure unos márgenes quirúrgicos seguros. En los casos de estadio II, la cirugía se reserva para aquellos casos de lesiones unifocales con extensión mínima a tejidos paravaginales. No debemos olvidar que dicha cirugía debe ser efectuada siempre por un equipo quirúrgico especializado y con la misma intención curativa que con la radioterapia. Es una cirugía de alto grado de dificultad.

La cirugía se debe efectuar mediante una histerectomía radical, vaginectomía total o parcial y linfadenectomía pélvica, además de vulvectomía parcial y linfadenectomía inguinal en aquellos casos localizados en situación de lesiones en los extremos de la vagina. En los casos de estadios II se realiza, además, una linfadenectomía paraaórtica (lo que es debatido por algunos autores). Las lesiones muy superficiales y bien delimitadas deben ser tratadas de manera satisfactoria mediante una escisión amplia. En aquellos casos en que los márgenes quirúrgicos estén involucrados o la distancia del margen quirúrgico a la lesión sea menor de un centímetro, se debe añadir radioterapia adyuvante.

El tratamiento de radioterapia se reserva para aquellas lesiones cuya extensión y/o localización afecten 1/3 de las lesiones distales de la vagina, o que impidan la cirugía. El campo a irradiar abarca la totalidad de la pelvis, con unas dosis de irradiación externa de 4 000 a 5 000 cgy, que abarque toda la vagina hasta introito y ganglios pélvicos, y aquellas lesiones del 1/3 inferior, el campo perineal y de las cadenas ganglionares inguinales, seguida de 2 500-4 000 cgy de braquiterapia.

### **Estadios avanzados**

La alta tasa de recurrencia local puede alcanzar 50%, con un alto porcentaje de complicaciones y baja supervivencia de menos de 30%, ha-

ciéndonos reconocer que no se ha encontrado un tratamiento totalmente satisfactorio para los estadios avanzados de vagina.

El tratamiento de elección en estas pacientes lo constituye la radioterapia con o sin quimioterapia adyuvante, aunque en varios tratamientos de cáncer ginecológico se está utilizando como un radiosensibilizador.

En casos muy seleccionados de estadios IV se puede considerar la realización de cirugía mediante técnicas exenterativas con finalidad terapéutica, siempre y cuando la lesión sea central y no exista afectación de ganglios paraaórticos.

Estos resultados sugieren que los tratamientos han de individualizarse de acuerdo con la edad de la paciente y su estatus médico, principalmente con el volumen tumoral inicial y la localización de la lesión, además de la preferencia y experiencia del equipo profesional que la va a tratar. No debemos olvidar que cualquiera de las técnicas terapéuticas anteriormente descritas no están exentas de una importante tasa de morbilidad que puede alcanzar el 15% de los casos.

Las neoplasias escamosas vaginales parecen comportarse como el cáncer epidermoide cervical y/o vulvar, recurriendo primero localmente, hecho que se ve favorecido por la ausencia de barreras anatómicas entre el tejido vaginal y los tejidos adyacentes. Esta característica anatómica es responsable de que exista afectación linfática entre el 20%-34% de los casos en el momento del diagnóstico, hecho que depende directamente de la extensión y/o estadio de la enfermedad en ese momento; ya en estadios precoces (E I), existe afectación linfática en 5%-10%, la cual aumenta hasta 50% de los estadios IV.

En más de 80% de los casos de recurrencia, se descubren clínicamente mediante la exploración física, exploración colposcópica y biopsia de las lesiones sospechosas, si bien nos podemos ayudar de técnicas de imagen tales como la resonancia magnética, la cual ha demostrado gran fiabilidad en el diagnóstico de recurrencias pélvicas. En términos generales, las lesiones distales de la vagina recurren con mayor frecuencia a nivel local, mientras que las lesiones proximales se asocian con mayor frecuencia a recurrencias a nivel de la pared pélvica y/o a distancia.

El índice de recurrencia general es de 51%, con una supervivencia media después de la aparición de las mismas de aproximadamente unos 8 meses, siendo la supervivencia, a los 5 años, de 12 por ciento.

En los casos en estadio I, la incidencia conocida de recurrencia pélvica varía entre 10%-20%. En estadios más avanzados, la tasa de enfermedad recurrente aumenta hasta 25%-58% de los casos, siendo frecuentes las metástasis a distancia en estas pacientes. Las recidivas centropelvianas pueden ser tratadas mediante radioterapia, o bien, en casos seleccionados, mediante exenteración pélvica, la cual es eficaz en 40% de estos casos.

## **Pronóstico**

La supervivencia del carcinoma primario de vagina en general es alrededor de 50% de los casos a los 5 años de seguimiento postratamiento. Sin embargo, dicha supervivencia aumenta hasta a 80% de los casos de los estadios precoces. Se han barajado diversos factores que influyen en la supervivencia, tales como la edad en el momento del diagnóstico, grado histológico, dosis total de irradiación recibida, etcétera.

## **Otras neoplasias malignas de vagina**

### *Carcinoma de células claras*

Esta rara entidad representa 5% de todos los carcinomas vaginales. Suele aparecer en pacientes con un promedio de edad de 19 años, afectando el tercio superior de la cara anterior vaginal, si bien puede existir extensión cervical en 50% de los casos.

Aunque no existe una prueba formal del papel directo del dietilbestrol (DES) y derivados en la génesis de esta enfermedad, en los años setenta se observó aproximadamente en 60%-70% de las pacientes diagnosticadas de adenocarcinoma de células claras, que éstas habían sufrido una exposición durante su vida intrauterina del DES. El riesgo,

sin embargo, aumentaba cuando el tratamiento con DES se lleva a cabo antes de la decimoctava semana de gestación.

La mitad de las lesiones está localizada a nivel vaginal, en general en la cara anterior del tercio superior. Las lesiones son de volumen variable y, si bien es frecuente la propagación submucosa, la infiltración en profundidad es, en general, limitada. Es por esto que el diagnóstico suele establecerse en estadios precoces, tras la aparición de un flujo anormal con sangre, aunque puede darse de forma casual hasta en 20% de las pacientes conecedoras de su exposición al DES y que siguen controles periódicos.

El diagnóstico por lo general precoz y la edad joven de las pacientes afectas de adenocarcinoma de células claras justifica indicaciones terapéuticas más conservadoras que en los casos de carcinomas escamosos. Se acepta un abordaje quirúrgico conservador de las lesiones en estadio I, mediante una colpectomía parcial y linfadenectomía pélvica bilateral, o bien, en pacientes sin deseos genésicos, una histerectomía radical con colpectomía y linfadenectomía pélvica bilateral con preservación ovárica. Se debe añadir radioterapia externa en los casos con afectación ganglionar. La radioterapia sigue siendo la primera elección en los estadios avanzados.

En cuanto a la supervivencia actual, según el estadio FIGO, en el momento del diagnóstico de la lesión, aparece una tasa de recurrencias de hasta 30% de los casos. El estado ganglionar sigue siendo el factor pronóstico más significativo. La tasa de recidivas es de 28%, apareciendo dentro de los tres primeros años de seguimiento. Más de la mitad de dichas recidivas es de localización pelviana o vaginal; la eficacia de la cirugía y/o la radioterapia en el tratamiento de las mismas es muy limitada.

### *Melanoma de vagina*

De las neoplasias vaginales, 3% son melanomas, y estos representan 0.1%-0,3% del total de los melanomas malignos.

Suelen presentarse clínicamente como un sangrado vaginal anómalo o por la aparición de leucorrea oscura purulenta en una paciente en la posmenopausia. El diagnóstico se establece mediante la realización de una biopsia y estudio anatomopatológico de las lesiones sospechosas.

En general, tienen mal pronóstico con metástasis en el momento del diagnóstico, en un número importante de los casos. No se ha establecido la actitud terapéutica más adecuada para los casos de melanoma, si bien el tratamiento quirúrgico parece ser el de primera elección mediante la exéresis amplia de la lesión y linfadenectomía inguinofemoral, al que se puede o no añadir radioterapia o quimioterapia adyuvante. La radioterapia puede ser de utilidad en la paliación de síntomas y control local de las lesiones en casos avanzados. La supervivencia a los 5 años es de 5% a 25 por ciento.

### *Sarcomas*

Los sarcomas representan menos de 2% del total de los tumores primarios de vagina.

Un caso especial lo constituyen los rhabdomyosarcomas embrionarios o sarcomas botrioides que aparecen de manera característica en niñas menores desde los primeros años de vida extrauterina hasta mayores de 8 años de edad, y que se desarrollan a partir del tejido conectivo de las paredes vaginales y vejiga. Clínicamente aparece como un tumor polipoide arracimado (racimos de uvas), el cual tiene un comportamiento muy invasivo y metastásico. El pronóstico de estas pacientes se ha visto ampliamente mejorado gracias a la práctica de una quimioterapia inicial, a la que se puede asociar o no una cirugía y /o radioterapia posteriores, con intenciones curativas. Los medicamentos habitualmente activos son ciclofosfamida, vincristina, adriamicina, y vincristina, actinomicina y ciclofosfamida. Es necesario retirar los ovarios del campo a irradiar con la finalidad de preservar su función. La tasa de sobrevida a los dos años es de 80% en el estadio I y 30% en el estadio III.

### **Bibliografía**

BEREK, J. S. y N. F. Hacker. *Oncología ginecológica*. 5a ed., Lippincott Williams and Wilkins, Barcelona, 2010.

- CABERO-ROURA, L. I., X. Iglesias-Guiu, L. I. Baragueró-Lladó y M. J. Xercavins. *Oncología ginecológica*. 1a ed., Ergon, Madrid, 2002.
- CLARKE-PEARSON, D. L. y J. T. Soper. *Manejo del cáncer ginecológico*. 1a ed., Amolca, Reino Unido, 2011.
- FLORES-FLORES, G. *Oncología ginecológica*. 1a ed., Trillas, Chiapas, 2011.
- GRANADOS-GARCÍA, M. O. Arrieta Rodríguez y D. Cantú de León. *Oncología y cirugía*. 1a ed., Manual Moderno, México, 2013.
- HERBST, A. L., D. C. Poskancer, S. J. Roboy, L. Friedlander y R. E. Scully. "Prenatal Exposure To Stilbestrol: A Prospective Comparison Of Exposed Femal Offspring With Unexposed Control", *N Engl J Med*. 292, 1975, pp. 334-339.
- HERRERA-GÓMEZ, A. y M. Granados-García. *Manual de oncología. Procedimientos médico-quirúrgicos*. 5a ed., McGraw-Hill, México, 2013.
- ROSAL, J. y L. V. Ackerman. *Patología quirúrgica*. 10a ed., Amolca, Caracas, 2013.



## 48. PATOLOGÍA DE LA VULVA

La vulva alberga diversas enfermedades benignas, premalignas y malignas que con frecuencia son de difícil diagnóstico, pues hay lesiones que se superponen y esto dificulta su identificación correcta y su consiguiente tratamiento. Los síntomas principales son: prurito, dolor, dispereunia, sangrado y secreción.

La clasificación clínica histológica de las dermatosis no neoplásicas fue designada por la International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) con características que se describen a continuación.

### **Hiperplasia de células escamosas (liquen simple crónico)**

El rascado y los traumatismos secundarios crónicos producen una liquenificación protectora de la piel dañada. El engrosamiento de la dermis (acantosis), como del estrato córneo (hiperqueratosis), produce engrosamiento cutáneo y de los bordes. La mayor parte de las lesiones son simétricas y bilaterales y se pueden extender más allá de los labios mayores.

Los factores de riesgo son: fricción persistente, lavado crónico, el complejo prurito-rascado frecuente y sustancias químicas que se aplican a la vulva.

El diagnóstico se realiza al encontrar escoriaciones sobre una piel eritematosa y gruesa. Su tratamiento es a base de esteroides tópicos para desinflamar. Baños de asiento y lubricación (cremas neutras, va-

selina, etc.) ayudan a restablecer la piel. Si en 3 semanas continúan las molestias lo indicado es la biopsia.

## **Liquen escleroso**

El liquen escleroso es frecuente en mujeres entre 30 y 50 años de edad o menopáusicas. Su etiología es desconocida, aunque las causas genéticas, infecciosas, autoinmunitarias y hormonales no se pueden descartar. Algunas enfermas cursan con enfermedades concomitantes como la diabetes o enfermedades de la tiroides. Se ha demostrado cierta tendencia al desarrollo del cáncer, por lo que se deben tomar biopsias de nuevas lesiones o aquellas que duren más de 6 meses.

El síntoma principal es el prurito, seguido del rascado (por inflamación de las fibras nerviosas terminales locales), causando excoriaciones y engrosamiento de la dermis vulvar. El cambio de la arquitectura vulvar es común.

El diagnóstico se efectúa mediante la observación de los síntomas característicos y el estudio histopatológico que permite excluir al liquen plano y a la neoplasia vulvar. En el vitíligo, el padrón de despigmentación es similar al liquen escleroso, pero la estructura vulvar permanece íntegra. La presencia de placas gruesas blancas en la vulva nos obliga a la toma de biopsia con sacabocados de Keyes, que tienen diferentes diámetros (van de 2 a 6 mm) para excluir lesiones pre o invasoras.

A la exploración física, se observan pápulas típicas blancas y atróficas que generan regresión de los labios menores, ocultamiento del clítoris, obstrucción uretral y estenosis vaginal. No hay un tratamiento específico, pero la higiene vulvar, el uso de corticoesteroides tópicos como el propionato de clobetazol al 0.05% o el halobetazol todas las noches durante 4 semanas, corticoesteroides adentro de la lesión con infiltración mensual de 30 ml de triamcinolona durante 3 meses, estrógenos conjugados en crema 1.25 miligramos durante 3 meses por las noches, es recomendable en aquellas pacientes con cambios atróficos, prurito, adelgazamiento epidérmico, fusión de

labios y dispareunia. Otros como los retinoides, tacrolimus (inhibidor tóxico de la calcineurina), etc., también se utilizan, aunque con pobres resultados.

### **Dermatitis por contacto**

La dermatitis es causada por sustancias irritantes primarias o sustancias alérgicas que inflaman la piel. Se manifiesta con sensación de quemadura y ardor al tener contacto directo con la sustancia agresora (por contacto) o por algún compuesto alérgico (dermatitis alérgica). Hay que descartar infecciones. El tratamiento se basa en eliminar la sustancia de contacto o alérgica y evitar el rascado.

### **Intertrigo**

Aparece cuando hay fricción entre dos superficies húmedas, comúnmente en la cara interna de pliegues genitocrurales, inguinal e interglútea. Causa inflamación, erosión, exudado, fisuras, maceración y formación de costras. Los síntomas principales son ardor y prurito. El tratamiento es a base de sustancias secantes como la harina de maíz y corticoesteroides ligeros en caso de inflamación. Si no hay cambios importantes en 1 a 2 semanas se debe pensar en dermatitis seborreica, psoriasis, dermatitis atópica, pénfigo o escabiosis. Dado que es común en mujeres obesas, es aconsejable que bajen de peso y usen ropa floja y ligera.

### **Dermatitis atópica**

Aparece en los primeros 5 años de vida y se manifiesta principalmente por dermatitis pruriginosa con evolución crónica y recurrente. Se puede acompañar más tarde de rinitis y asma. El tratamiento es a base de corticoesteroides tópicos o cuando la piel es seca con aceites o emolientes. Se recomienda acudir a un alergólogo en caso de no controlar la enfermedad.

## **Psoriasis**

Este mal se caracteriza por áreas de piel engrosada y enrojecida, cubierta de escamas plateadas sobre los pliegues. Es una enfermedad inmunológica regulada por las células T. Se trata con el uso de alefacept, efalizumab e infliximab (aprobados por la DEA). Esta enfermedad se agudiza con la tensión nerviosa y la menstruación y remite en el embarazo y los meses de verano. Los corticoesteroides tópicos y análogos de la vitamina D dan buenos resultados al igual que la luz ultravioleta. Los tratamientos a largo plazo deben ser multidisciplinarios.

## **Liquen plano**

Se desconoce gran parte de su etiología. Se caracteriza por afectar las superficies cutáneas y mucosas por igual en hombres y mujeres de entre 30 y 60 años de edad. Gran parte de esta patología es autoinmune. El diagnóstico se efectúa en enfermas con secreción vaginal crónica, prurito intenso, dispareunia y hemorragia poscoital, por lo que se debe descartar el cáncer del cuello uterino.

En la exploración física encontramos pápulas violáceas, planas y con forma de polígonos brillantes, principalmente en pliegues flexores de extremidades, tronco o mucosa oral. Se puede acompañar de estrías blancas (estrías de Wickham) y distrofia ungueal. Existen tres variedades: liquen plano erosivo; liquen plano papuloescamoso y liquen plano hipertrófico.

El tratamiento es variable; se utiliza con frecuencia butirato de clobetazol al 0.05%, oxitetraciclina al 3% y 100 000 U/g de nistatina. También pequeñas dosis de corticoesteroides por vía sistémica, pomada de tacrolimus, ciclosporina tópica y retinoies por vía oral.

## **Enfermedad de Fox-Fordyce**

Se caracteriza por pápulas muy pruriginosas, bien definidas y elevadas en los orificios de las glándulas apocrinas de mujeres en edad fértil.

Esto se debe a la presencia de tapones queratósicos en la parte superior de los folículos pilosos, que provocan obstrucción y rotura. Se exagera con cambios hormonales y emocionales y con frecuencia se acompaña de prurito axilar o vulvar intenso, antes y durante la menstruación o antes y durante una emoción fuerte. Como tratamiento se han utilizado corticoesteroides tópicos, antibióticos, fototerapia ultravioleta y tratamientos hormonales.

### **Pénfigo vulgar**

Es una rara enfermedad autoinmunitaria que se caracteriza por la formación de ampollas en la cavidad bucal y en la dermis. Es común en mujeres de entre 40 y 60 años de edad. Si esta patología no es tratada puede ser mortal.

El diagnóstico se hace ante la presencia de úlceras dolorosas que no cicatrizan en la mucosa oral, labios, paladar, lengua. Son úlceras diversas y dispersas, irregulares y superficiales. El diagnóstico de certeza se hace con inmunofluorescencia contra anticuerpos intracelulares circulantes y fijos en los tejidos, dirigidos contra los antígenos de superficie de los queranocitos. El tratamiento consiste en prednisona vía oral de 60 mg a 80 mg diarios, incrementándose la dosis hasta que desaparezcan las lesiones. La plasmaféresis y la inmunoglobulina G también se prescriben en caso de pobres resultados con los corticoesteroides.

### **Acantosis nigricans vulvar**

Esta enfermedad presenta placas aterciopeladas de color pardo con bordes mal definidos que se ubican principalmente en pliegues, cuello, axilas y pliegues genitocrurales. Es una complicación de la obesidad y de la hiperinsulinemia. El mecanismo de esta acantosis es que la insulina se adhiere a los receptores del factor de crecimiento parecido a la insulina en los tejidos periféricos, ocasionando la proliferación de los queratinocitos y los fibroblastos dérmicos.

La terapia es mantener la insulina dentro de los límites normales y la reducción de peso. Hay un análogo de la vitamina D3: el calcipotrieno, que inhibe la proliferación de los queratinocitos, lo cual hace que desaparezca la acantosis nigricans.

## Vitíligo

Se denomina así a la enfermedad de pérdida de los melanocitos epidérmicos en las áreas de piel. Es más común entre la segunda y la tercera década de la vida. La causa genética es la que constituye la etiología probable. También se presenta concomitante con otras enfermedades autoinmunitarias como: tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, diabetes mellitus, artritis reumatoide y psoriasis. Casi siempre la despigmentación es simétrica y generalizada con mayor frecuencia en cara y zona vulvar.

El tratamiento de algunos años a la fecha es la fototerapia con rayos ultravioleta-B de banda estrecha, fototerapia dirigida e inmunomoduladores tópicos.

## Tumores sólidos

La mayoría son histológicamente benignos y se originan de las células escamosas epiteliales. Los papilomas cutáneos son frecuentes en cuello, axilas y región inguinal, con tamaños que varían de 1 mm a 7 mm; pueden ser sésiles o pedunculados. Su tratamiento es la extirpación con anestesia local. Los leiomiomas migran a través del ligamento redondo y su tratamiento es la extirpación quirúrgica. Igualmente debe extirparse el fibroma y el lipoma.

### *La bartholinitis*

La bartholinitis es una infección de la glándula de Bartholin que obstruye su conducto, por lo que se inflama y forma un quiste. Posterior-

mente se forma material purulento en su interior. Estas glándulas se encuentran a cada lado del introito vaginal y comúnmente no se llegan a palpar. Al haber infección e inflamación, hay dolor al tacto, por lo que debe haber palpación para drenaje mediante una marsupialización (drenaje de la glándula) o extirpación total bajo anestesia en el quirófano, siempre con el apoyo antibiótico como la doxiciclina 100 mg vía oral durante 14 días. El agente causal encontrado con mayor frecuencia es la *Neisseria gonorrhoeae*, pero puede ser polimicrobiano.

#### *Quiste y absceso de la glándula de Skene*

La inflamación de esta glándula causa obstrucción de su conducto, lo que produce un quiste y un absceso causado por bacterias que infectan regularmente el tracto genital inferior. Suele producir dolor y obstrucción urinaria, y su tratamiento primario es el drenaje y la antibioterapia. Si se trata de un absceso, la extirpación es lo indicado, más antibioterapia.

#### *El divertículo uretral*

Consiste en el crecimiento quístico de la glándula parauretral y aparece a lo largo de la pared uretral, lo que forma un nódulo dentro de la pared vaginal anterior. Los síntomas son urinarios y su tratamiento es quirúrgico.

#### *El quiste de inclusión epidérmico de la vulva*

Estos quistes también son llamados sebáceos: son lesiones nodulares duras y móviles llenas de material caseoso blanco o amarillo. El tratamiento de las lesiones que dan síntomas sin infección consiste en su extirpación completa, extrayendo el material contenido.

### *Vulvodinia*

Se define como la molestia vulvar, casi siempre descrita como dolor urente, en ausencia de hallazgos visibles importantes o de un trastorno neurológico clínicamente identificable. Algunos autores la describen como una molestia espontánea (no provocada) o provocada por presión física como la relación sexual, introducción de un tampón o la presión con la punta de los dedos. Se desconoce la causa. Se habla de vulvodinia cuando los síntomas permanecen durante más de 3 a 6 meses sin causa identificable. No hay datos característicos a la exploración física y se carece de un tratamiento específico.

Su tratamiento consiste en evitar productos irritantes y ropa ajustada, realizar fisioterapia vulvar, psicoterapia, aplicar pomada de lidocaína al 5% al vestíbulo 30 minutos antes del coito o uso prolongado hasta el alivio de los síntomas. Los antidepresivos tricíclicos y los anticonvulsivos son los principales medicamentos que ayudan al tratamiento. En casos de vulvodinia circunscrita se inyecta una combinación de cortocosteroides más lidocaína al 5%. Las siguientes son algunas otras patologías vulvares: aftas, hidradenitis supurativa, eritema multiforme mayor, enfermedad de Behcet, contusión, laceración y lesiones sexuales por abuso.

### **Enfermedad premaligna de la vulva**

Dentro de los factores de riesgo tenemos la infección por virus del papiloma humano (VPH), el cual se presenta en 60% de casos y se asocia en 55% de estos a genotipos de VPH 16 y 33. Otros factores importantes son: tabaquismo, hiperplasia epidermoide, deoplasia intraepitelial vulvar, inmunodeficiencia, antecedente de neoplasia maligna del cuello uterino o del tracto genital inferior, haber recibido radioterapia y ser mayor de 40 años de edad (en el siguiente capítulo sobre el cáncer de vulva se menciona la epidemiología).

La precursora de las lesiones premalignas es la neoplasia intraepitelial vulvar (NIVU). También se estableció una clasificación parecida al sistema Bethesda para la lesión intraepitelial (LIE) escamosa del cuello uteri-

no, donde la neoplasia vulvar intraepitelial grado 1 (NIV1) corresponde a una displasia leve, NIV 2 a moderada, y NIV 3 a severa o carcinoma in situ. En 2004, se modificó la tipología y cambió la numeración de la NIVU para sustituirla por: tipo usual, diferenciado y no clasificable.

Una justificación de este cambio de la desaparición de la NIV 1 fue que esta sólo se implicaba en cambios celulares por VPH, había poca reproducibilidad entre anatomopatólogos y no existía una evidencia que fuera una lesión precursora del cáncer.

La Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical recomienda que la terminología a utilizar en estas lesiones apidermoides asociadas con VPH se clasifiquen según el el tracto genital inferior; de esta manera se diferencia la lesión intraepitelial de bajo grado (LIBG) de la lesión intraepitelial de alto grado (LIEG).

Hay otras lesiones que no se pueden catalogar como NIVU, como la queratosis seborreica, el carcinoma de células basales, las neoplasias preinvasoras no epidermoides (enfermedad de Paget extramamaria y melanoma). La principal diferencia de la NIVU de tipo usual y la de tipo diferenciado es su asociación con la infección del VPH. La NIVU de tipo usual se asocia con infecciones por VPH en 99% de casos, mientras que la NIVU de tipo diferenciado se relaciona con condiciones inflamatorias y no con el VPH (véase el cuadro 1).

**Cuadro 1.** Clasificación International Society for the Study of Vulvar Disease (ISSVD)

<i>Clasificación ISSVD 1986</i>	<i>Clasificación ISSVD 204</i>
NIV 1	Desaparece
NIV 2	NIV tipo usual
NIV 3	Verrugoso
	Basaloide
	Mixto (basaloide + verrugoso)
	NIV tipo diferenciado simple
NIV diferenciado	NIV no clasificable

Histológicamente la NIVU usual de tipo basaloide implica la presencia de células uniformes, pequeñas, núcleos ausentes, mitosis anormales y queratocitos inmaduros, y la NIVU usual de tipo verrugoso tiene células grandes con pleomorfismo nuclear. La NIVU de tipo usual se asocia a VPH de alto grado en 99% de casos; el principal es el genotipo 16 en 91% de casos, seguido del 18, 33 y 45.

Generalmente aparece en mujeres jóvenes; respecto de cáncer vulvar en menores de 50 años, muestran 4.4 veces más riesgo de infectarse por VPH genotipo 16; se puede presentar como lesión multifocal que abarca cuello uterino, ano, mucosa rectal, etc. Los principales sitios afectados son los labios mayores y menores y la región perianal.

La vacuna contra el VPH ayuda a prevenir la NIVU de riesgo usual, ya que protege 100% contra las infecciones por VPH 16 y 18. En mujeres antes expuestas a VPH 16 y 18 se evita la progresión en más de 70%; independientemente del estado de la lesión por VPH, se impide la progresión en 50% de casos.

En menos de 5% de casos, corresponde a NIVU diferenciado y afecta por lo general a mujeres posmenopáusicas. Se vincula sobre todo a condiciones inflamatorias (por ejemplo, liquen escleroso), con un riesgo de progresión al cáncer vulvar de 3% a 5%, y a liquen plano que se observa en mujeres mayores de 40 años; cuando se relaciona a liquen escleroso tienen un riesgo similar de avance.

En el caso de liquen escleroso con el liquen simple crónico, se incrementa el grado de malignización en mujeres mayores de 60 años.

La hiperplasia epidermoide, conocida en 1986 como distrofia vulvar, es una hiperplasia epidérmica sin inflamación, con el principal riesgo que es el avance de la edad. El diagnóstico diferencial con la NIVU es el herpes, molusco contagioso, chancro, sífilis, cancroide, granuloma inguinal venéreo, tiña, candidosis y condiciones inflamatorias.

Puede coexistir un NIVU y un cáncer de 2% a 20%. Más de 30% de la NIVU progresa a cáncer invasor. Hasta 10% o 15% es posible que no haya patogenia existente. El riesgo de recurrencia de carcinoma in situ con márgenes negativos es de 10% a 20% y márgenes positivos hasta 50%. El riesgo de progresión de NIVU a cáncer sin tratamiento es de 9% y con tratamiento es de 3.3%. El promedio de avance es de 41 meses.

Cuando hay regresión espontánea, la NIVU se presenta en los primeros 10 meses en 68% de casos.

### **Factores de riesgo**

Edad. Se observa en mujeres posmenopáusicas con mayor frecuencia; la edad media de presentación de la NIVU 2 y 3 es por arriba de los 55 a 60 años. En mujeres jóvenes se asocia frecuentemente con la infección del virus del papiloma humano (VPH).

VPH y las neoplasias vulvares. Actualmente en estudios de hibridación se ha relacionado la NIVU 3 en cerca de 90% con el VPH y están presentes en los carcinomas de tipo cóndilo matoso o basaloide (60% a 85%). En México el VPH que se asocia a la neoplasia vulvar es el tipo 16.

Tabaquismo. El número de parejas sexuales y el tabaco mostraron mayores índices de esta enfermedad, ya que las fumadoras tienen un riesgo relativo de más de 4.5 para la NIVU grado 3 y de más de 12 en el cáncer condilomatoso o basaloide. La incidencia aumenta cuanto mayor número de cigarrillos se consumen ya que su mecanismo es doble: transforma las células inmortalizadas por el VPH-16 e inhibe la apoptosis.

Higiene y enfermedades de transmisión sexual. Hay incremento de esta neoplasia en pacientes con múltiples compañeros sexuales y que tienen infecciones recurrentes, aunado a la mala higiene.

### **Diagnóstico**

El síntoma que con mayor frecuencia aparece es el prurito, aunque un porcentaje elevado de lesiones son asintomáticas. A la inspección, las lesiones que podemos percibir son heterogéneas; se distinguen: lesiones maculares, papulares, en forma de pápula, colores que varían del blanco al rojo o pigmentado. En estos casos, para el clínico es de mucha ayuda la aplicación de ácido acético para resaltar estas características y, en especial, le es útil la ayuda de un colposcopio o una lupa potente.

Es difícil detectar una enfermedad si no se tiene una previa idea de su presencia, por lo que el clínico debe sospechar de cualquier anormalidad de la piel vulvar y debe efectuar la práctica de la biopsia para descartar lesiones malignas, procesos inflamatorios y dermatosis. El diagnóstico diferencial se establece con el liquen escleroso, que son lesiones blancas, o con la hiperplasia de células escamosas o en las lesiones pigmentadas con el léntigo, nevo, melanosis, verrugas angiomas, psoriasis, enfermedad de Paget y carcinoma. Tenemos la obligación de descartar lesiones sincrónicas o metacrónicas ya que la revisión minuciosa del cuello uterino, de la vagina y de la zona anal puede revelar la presencia de la NIVU. Hay un consejo que dan los expertos en enfermedades vulvares: si encontramos por biopsia una NIVU grado 3, debemos descartar la lesión invasora oculta. La progresión de la NIVU al cáncer es de aproximadamente 7% a 9% en cualquiera de sus grados en menos de 10 años.

## Tratamiento

Va orientado a aliviar los síntomas y evitar que progrese a una enfermedad invasora. Como cada vez se presenta en mujeres más jóvenes, la diversidad de tratamientos va dirigida a conservar la estética sin descuidar la progresión o recurrencia de esta patología. Las recurrencias con cualquiera de los tratamientos actuales van de aproximadamente 10% hasta 50%, debido a que muchas lesiones son multifocales y pasan desapercibidas.

Una vez descartada la lesión maligna, algunos autores refieren un periodo de observación no mayor a 6 meses en mujeres jóvenes asintomáticas, que utilizan corticoides por una inmunosupresión temporal o después del embarazo, ya que de proseguir la enfermedad debe actuarse de inmediato.

Las modalidades terapéuticas conocidas son: en lesiones pequeñas diagnosticadas por biopsia en NIVU 1 y con bordes libres de la enfermedad (sólo en mujeres con seguimiento seguro), quimioterapia tópica, como el 5 fluoraselo y bleomicina, directamente en las lesiones; entre 6 y 10 semanas de tratamiento. Puede causar eritema, edema local, ardor, etc. Su ventaja es que no deja cicatriz. También se puede utilizar

el Imiquimod que estimula la producción de citocinas y la inmunidad celular, pero produce inflamación, eritema y erosión.

La ablación con láser de CO<sub>2</sub> es una opción muy eficaz siempre que se realice bajo guía colposcópica y por manos experimentadas. Su desventaja es que produce dolor y cicatrización prolongada.

En lesiones amplias de NIVU 3 se sugiere la exéresis amplia de la lesión y vulvectomía subcutánea o simple. Tiene muy buenos resultados pero deja cicatriz y el tiempo de recuperación es de varios días.

La enfermedad de Paget extramamaria se aborda en el siguiente capítulo.

## Bibliografía

- BOSELLI, F. y C. Vessani. "Epidemiologia de Eziopatogenesi delle Lesioni Vulvari", *Oncologia*. 6 (2), 2002, pp. 1-3.
- CANSECO LIMA, J. M. *Gineco-Obstetricia 4: Libro 5. Enfermedades neoplásicas de la vulva*. 1a ed., Intersistemas, México, DF, 2014.
- DE PALO, G., W. Chanen y S. Dexeus. *Patología y tratamiento del tracto genital inferior*. MASSON, Barcelona, 2000.
- EDWARDS, S., S. Handfiel-Jones y S. Gull. *National Guideline on the Management of Vulval Conditions*. *International Journal of STD and AIDS*, 13, 2002, pp. 411-415.
- FISCHER, M. y W. Marsch. "Vulvodynia. An Indicator or Even an Early Symptom of Vulvar Cancer", *Cutis*. 67, 2001, pp. 235-238.
- INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA. *Manual de Oncología. Procedimientos médico-quirúrgicos*. McGraw-Hill/Interamericana, México, 2006.
- MIRHASHEMI, R., W. Nieves-Neira y H. E. Averette. "Gynecologic Malignancies in Older Women", *Oncology (Hunting)*. 15(5), 2001, pp. 580-586.



## 49. CÁNCER DE VULVA

### Epidemiología

El cáncer de vulva representa 0.7% de los casos incidentes de cáncer en la mujer y 4% de todos los tumores ginecológicos. Los factores de riesgo son multifactoriales: edad mayor de 70 años, diabetes, hipertensión, nivel socioeconómico bajo, antecedente de displasia o cáncer del tracto genital inferior, inmunosupresión y la infección por el virus del papiloma humano (IVPH). La mediana de edad al diagnóstico del cáncer es de 65-70 años y de la neoplasia intraepitelial vulvar (NIVu) es de 45-50 años. Aunque se considera una enfermedad de la posmenopausia, se han incrementado significativamente los casos en mujeres jóvenes, debido a la alta prevalencia de la infección por el IVPH, situación que condiciona un patrón etiológico bimodal: un cáncer no dependiente del virus del papiloma humano (VPH) que tiende a afectar las pacientes posmenopáusicas, y otro relacionado con la IVPH y asociado a la NIVu. La proporción de carcinomas vulvares con IVPH concomitante varía de 15%-79%. El serotipo 16 del VPH es el que se encuentra con mayor frecuencia, aunque también se han reportado los tipos 18, 31, 33 y 45. Los cambios en el micro-ambiente vaginal, que propician el cambio del pH, son factores que favorecen la persistencia del VPH. Se han reportado alteraciones de la función de *p53* en las células infectadas por VPH que podrían ser significativas en el desarrollo de las neoplasias vulvares. Los principales factores etiológicos del cáncer vulvar son: NIVu, infección por el VPH, hiperplasia escamosa, liquen escleroso, tabaquismo e inmu-

nosupresión. Los tumores malignos de células escamosas infiltran con mayor frecuencia los labios mayores.

## **NIVU**

Actualmente la NIVU se clasifica en *a*) tipo clásico o indiferenciado (NIVU 2-3), que son lesiones de alto grado relacionadas con la IVPH (90%), típicamente en pacientes de 35-55 años, y *b*) tipo diferenciado (no asociado al VPH), que a menudo se presenta en pacientes posmenopáusicas (55-85 años) y frecuentemente asociadas al liquen escleroso o a la hiperplasia escamosa. La NIVU de alto grado es asintomática en 20%-45% de los pacientes. La NIVU 1 (antes conocida como displasia leve) actualmente no se considera una lesión preinvasora, ya que sólo es consecuencia de los cambios inflamatorios por la IVPH.

## **Patrones de diseminación**

Las áreas anatómicas que con más frecuencia son afectadas por las lesiones vulvares malignas son: labios mayores (40%), labios menores (20%), región periclitorídea (10%) y la región perineal (15%). A partir de la infiltración de estas regiones anatómicas, las neoplasias malignas vulvares puede tener tres vías de diseminación: por contigüidad, a través de los linfáticos, y por diseminación hematógena. Los tumores vulvares pueden diseminarse localmente e invadir zonas anatómicas adyacentes como la vagina, la uretra y el ano, y los tumores avanzados pueden infiltrar las estructuras óseas de la pelvis. La diseminación linfática de los tumores lateralizados inicialmente puede afectar los ganglios inguinales superficiales y secundariamente los ganglios femorales profundos y pélvicos. Los tumores que invaden la línea media vulvar se pueden diseminar, a través de los linfáticos, hacia los ganglios de la fosa oval (femorales mediales) y hacia la región inguinal contralateral. La red linfática vulvar tiene múltiples anastomosis que cruzan la línea media, y los linfáticos del clítoris específicamente drenan en la fosa ob-

turatriz. El pulmón es el órgano que constituye el sitio más común de metástasis hematógenas por neoplasias malignas vulvares.

## Patología

La enfermedad de Paget representa 1%-5% de las neoplasias vulvares, es VPH negativa y se presenta con más frecuencia en la posmenopausia. El carcinoma escamoso (> 90%) bien diferenciado es el tumor maligno más frecuente, seguido del melanoma maligno (8%-10%) tipo lentiginoso mucoso. El carcinoma metaplásico representa 5% de los casos. Los adenocarcinomas metastásicos a la región de la vulva representan 5% de los casos. El tumor maligno de la glándula de Bartholin usualmente corresponde a un adenocarcinoma, aunque también pueden encontrarse en esta glándula carcinomas epidermoides, carcinomas de células transicionales y adenoideos quísticos. Los sarcomas de vulva constituyen 1%-2% de los tumores e incluyen al leiomioma, rhabdomioma, angiosarcoma, neurofibrosarcoma y sarcoma epitelial. Otros tumores raros encontrados en la vulva son los basocelulares, verrucosos, sebáceos y el carcinoma de células de Merkel. El carcinoma de células pequeñas puede simular un carcinoma de células de Merkel o metastásico de pulmón y tener una conducta biológica agresiva. También se ha reportado el adenocarcinoma mamario primario de la vulva (tejido mamario embrionario aberrante).

## Diagnóstico y evaluación clínica

El abanico clínico va desde el paciente asintomático con una NIVU hasta el paciente con una masa y prurito vulvar crónico. Los tumores avanzados pueden cursar con sangrado y dolor. Todos los pacientes requieren una exploración pélvica detallada y una evaluación cuidadosa de la telerradiografía de tórax y de la bioquímica sanguínea. La cistoscopia y la rectosigmoidoscopia se solicitan cuando el tumor se encuentra adyacente a la uretra o al ano, respectivamente. La tomografía axial computarizada

o la resonancia magnética nuclear son de utilidad para evaluar la extensión local de la enfermedad y los ganglios inguinales y pélvicos. En estudios preliminares, la tomografía por emisión de positrones mostró una elevada especificidad en la predicción de metástasis linfáticas. Para realizar un diagnóstico histopatológico de las lesiones invasoras vulvares se requiere una biopsia en cuña, que incluya una porción de tejido sano para que el patólogo pueda evaluar la profundidad de invasión estromal. La biopsia escisional se indica en tumores <1cm de diámetro mayor.

### **Estadificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)**

Para la estadificación del cáncer primario de la vulva es prioritaria la confirmación histológica de la enfermedad. Las etapas de la FIGO se basan en la estadificación quirúrgica:

- I. Tumor confinado a la vulva o vulva y periné<sup>18</sup>
  - ia. Tumor igual o < 2cm con invasión estromal igual o < 1mm<sup>19</sup>
  - ib. Tumor > 2cm o invasión estromal >1mm<sup>20</sup>
  - ic. Tumor de cualquier tamaño con extensión a estructuras perineales adyacentes (tercio inferior de uretra, tercio inferior de vagina, ano) con ganglios negativos
- II. Tumor de cualquier tamaño con o sin extensión a estructuras perineales adyacentes (tercio inferior de uretra, tercio inferior de vagina, ano) con ganglios inguinofemorales positivos<sup>21</sup>
  - IIa. 1-2 ganglios con metástasis < 5mm o 1 ganglio con metástasis igual o > 5mm
  - IIb. 3 o más ganglios con metástasis < 5mm o 2 o más ganglios con metástasis igual o > 5mm

---

<sup>18</sup> El carcinoma de vulva que se ha extendido a la vagina es clasificado como carcinoma vulvar y no como carcinoma vaginal.

<sup>19</sup> *Idem.*

<sup>20</sup> *Idem.*

<sup>21</sup> La linfadenectomía inguino-femoral debe incluir al menos 6 ganglios linfáticos.

- iii. Extensión ganglionar extracapsular
- iv. Tumor que invade otras estructuras regionales o a distancia (2/3 superiores de la uretra, 2/3 superiores de la vagina)
  - iva. Tumor que invade cualquiera de las estructuras siguientes: uretra superior y/o mucosa vaginal superior, mucosa vesical, mucosa rectal o fijo a huesos pélvicos, o ganglios inguino-femorales fijos o ulcerados
  - ivb. Cualquier metástasis a distancia incluyendo ganglios pélvicos.

### Factores pronósticos

El factor pronóstico más importante para la supervivencia global y el periodo libre de enfermedad en el carcinoma epidermoide de la vulva es la invasión a los ganglios linfáticos regionales. Los pacientes con ganglios positivos en una ingle tienen cinco veces más posibilidades de recurrencia que los pacientes con ingles negativas. En el caso de que ambas ingles tengan ganglios metastásicos, el riesgo de recaída se incrementa a 17 veces. La extensión extracapsular ganglionar también es un fuerte indicador del pronóstico. En un análisis multivariado, la edad y el status ganglionar son los únicos factores independientes significativos para la supervivencia global y el periodo libre de recurrencia. Otros factores que se correlacionan con los resultados oncológicos son la profundidad de invasión, la etapa clínica, el grado de diferenciación, el status de los márgenes de resección, el tamaño del tumor y la presencia o ausencia de invasión al espacio linfovascular.

### Tratamiento

Los pacientes con patología oncológica vulvar deben ser referidos a un centro oncológico con *expertis* relevante. El tratamiento actual del cáncer vulvar debe ser proporcionado por un equipo multidisciplinario, con procesos asistenciales horizontales, en los cuales se individualice cada caso y se otorgue una atención sanitaria de calidad. La cirugía

es la piedra angular del tratamiento. En años recientes, la tendencia del tratamiento quirúrgico del cáncer vulvar es hacia procedimientos más conservadores, ya que se ha generado un incremento de casos de pacientes más jóvenes y sexualmente activas. Los procedimientos radicales estándares exponen a una mayor morbilidad física y psicosexual. Las piedras angulares del tratamiento de la enfermedad son la cirugía y la radioterapia, con indicaciones específicas.

### **Tratamiento de la enfermedad local**

En los últimos años, con el incremento de la prevalencia de la IVPH y su relación con pacientes de 35-55 años de edad con cáncer de vulva, se han realizado cirugías menos radicales (escisión local o local amplia), sin comprometer los márgenes quirúrgicos, limitando la morbilidad y proporcionando una mejor calidad de vida. El cáncer epidermoide con una profundidad de invasión igual o  $< 1$  mm se trata sólo con escisión local y, cuando el tumor mide  $< 4$  cm y no invade la uretra, el ano o estructuras adyacentes, se puede controlar con escisión local amplia. El margen quirúrgico adecuado debe ser tridimensional y de al menos 8 mm; sin embargo, en el campo operatorio, el cirujano debe medir márgenes de tejido sano de 15 mm, ya que durante el proceso de fijación la pieza quirúrgica se contrae. La radioterapia externa (teleterapia) puede ser una opción en diversos escenarios: de manera posoperatoria, cuando los márgenes quirúrgicos fueron positivos o estrechos y no es posible operar nuevamente, y la radioterapia definitiva cuando el paciente tiene contraindicación quirúrgica o un *status performans* disminuido.

### **Tratamiento de la enfermedad regional**

En el pasado, se utilizó la vulvectomía con disección linfática inguino-femoral bilateral, a través de una sola incisión como tratamiento convencional. Recientemente se utilizan incisiones inguinal y vulvar por separado. La linfadenectomía inguino-femoral ipsilateral se realiza en

carcinomas epidermoides lateralizados > 2 cm, con profundidad de invasión >1 mm (IB), y se han reportado complicaciones posoperatorias en 30% hasta 85% de los casos. La linfadenectomía se realiza de manera bilateral cuando la lesión (IB) está localizada en la línea media (central) o cuando hay ganglios metastásicos en alguna de las ingles. La comprobación del drenaje linfático unilateral mediante linfocenteleografía puede ser de utilidad para seleccionar un grupo de pacientes con tumores vulvares localizados a menos de 2 cm de la línea media y que sean susceptibles de biopsia de ganglio centinela unilateral. La radioterapia externa adyuvante a la ingle se indica cuando uno o más ganglios linfáticos están sustituidos por tumor o cuando existe diseminación extracapsular, o dos o más ganglios tienen micrometástasis. Cuando los ganglios inguinales están clínicamente fijos, se propone la radioterapia preoperatoria, en un intento por incrementar la reseccabilidad de la región. Aunque la linfadenectomía inguino-femoral es el tratamiento de elección para tratar metástasis ganglionares regionales del cáncer de vulva, algunos grupos médicos oncológicos sostienen que la radioterapia regional puede ser una opción efectiva para prevenir la recurrencia, y de menor morbilidad que la cirugía en pacientes con ingles clínicamente negativas.

Se ha mostrado que sólo 25%-30% de los tumores epidermoides tempranos de la vulva tienen metástasis inguinales. Los pacientes con carcinoma epidermoide de la vulva con tamaño igual o < 4 cm, con invasión estromal igual o < 1 mm y ganglios negativos son candidatos al procedimiento de biopsia del ganglio centinela, que es una alternativa razonable a la linfadenectomía inguino-femoral, pero con menor incidencia de complicaciones posoperatorias cuando es realizada por equipos multidisciplinarios con experiencia. El mapeo linfático transoperatorio para identificar el "ganglio centinela" (el primer relevo ganglionar y que predice la presencia o ausencia de metástasis regionales) tiene un valor predictivo negativo de 99.3%, una tasa de falsos negativos de 2.4% y una frecuencia de recurrencias inguinales de 3.9%. La linfadenectomía pélvica se recomienda cuando tres o más ganglios inguinales unilaterales tienen metástasis; hay ruptura capsular o macrometástasis >10 milímetros.

La incidencia de la enfermedad es baja y faltan estudios multicéntricos randomizados que demuestren la eficacia de la quimio-radioterapia preoperatoria para mejorar el control local de tumores vulvares localmente avanzados, aunque, por otra parte, los estudios retrospectivos muestran a la quimio-radioterapia preoperatoria como una estrategia terapéutica confiable y promisorio, ya que podría mejorar la operabilidad, limitando la resección quirúrgica. En algunos pacientes de edad avanzada con comorbilidades asociadas, los tratamientos agresivos como la cirugía radical o la quimio-radioterapia pueden ser sustituidos por la radioterapia definitiva.

### **Recurrencia y enfermedad metastásica**

Los factores de riesgo para recurrencia vulvar que se han reportado son metástasis linfáticas intracapsulares, invasión linfangítica y tumores primarios voluminosos. Un estudio retrospectivo mostró que los tumores que invaden la línea media vulvar son tratados de manera más agresiva y tienen un menor número de recurrencias; por ello, la afección de línea media se convirtió en un factor protector. Son necesarios estudios estadísticamente más robustos para confirmar esta aseveración. Los estudios actuales no han demostrado que la quimioterapia sea efectiva en los escenarios de recurrencia o metástasis a distancia en el carcinoma epidermoide de la vulva, y los beneficios son sólo anecdóticos; sin embargo, los clínicos frecuentemente usan esquemas de quimioterapia, emulando los tratamientos del cáncer cervicouterino que podrían controlar los síntomas con resultados diversos. La radioterapia también puede proporcionar paliación de los síntomas de pacientes con enfermedad metastásica o con comorbilidades sustanciales.

### **Supervivencia**

El pronóstico de la enfermedad se correlaciona de manera significativa con la presencia de ganglios linfáticos regionales metastásicos y con el

estadio clínico. La tasa de supervivencia a cinco años en pacientes con ganglios negativos resecaados es de 70%-90% y disminuye a 25%-40% cuando hay ganglios regionales metastásicos. La supervivencia a cinco años por etapa clínica es como sigue:

EC I: 95%

EC II: 75%-85%

EC III: 55%

EC IVa: 20%

EC IVb: 5%

## Seguimiento

El seguimiento en la consulta externa oncológica, que incluye exploración clínica cada 3 meses en los primeros 2 años; posteriormente, cada 6 meses los siguientes 3 años y, finalmente, anual para años posteriores a criterio del médico.

## Melanoma de vulva

El melanoma vulvovaginal es raro y representa una pequeña fracción de los tumores malignos vulvovaginales. La edad de presentación es, en promedio, de 60 años, con rango de 10-99 años de edad. La mayoría de los casos se presentan en mujeres caucásicas (85%) y, en menor proporción, en las hispanas (4%-12%). No se conocen los factores predisponentes de esta enfermedad. Es importante el uso de estudios de imagen, según su disponibilidad, como la tomografía axial computarizada, la resonancia magnética nuclear o la tomografía por emisión de positrones, para evaluar la extensión de la enfermedad. El factor pronóstico más importante es la etapa clínica. La estadificación de Breslow es la más usada por la American Joint Committee on Cancer (AJCC), ya que es más reproducible, aplicable a lesiones ulceradas y se puede usar para determinar los márgenes de resección quirúrgica. La siguiente

clasificación señala la profundidad de invasión de la neoplasia en cada estadio:

- Breslow I: profundidad < 0.76 mm
- Breslow II: profundidad 0.76 mm-1.5 mm
- Breslow III: profundidad 1.51 mm-2.25 mm
- Breslow IV: profundidad 2.26-3 mm
- Breslow V: profundidad > 3 mm

La mayoría de las decisiones de tratamiento son una extrapolación del tratamiento del melanoma cutáneo de otras regiones; sin embargo, la clasificación de Clark ha sido sustituida por la de Chung, ya que la piel vulvar tiene características particulares. El tratamiento del melanoma vulvar es esencialmente quirúrgico y está dirigido al tumor primario y a las regiones linfoportadoras, y no considera la excenteración pélvica como procedimiento inicial. Los pacientes deben ser sometidos a escisión radical amplia y linfadenectomía bilateral, aunque también se ha reportado que no hay diferencia significativa en términos de supervivencia global entre la cirugía radical y la escisión local amplia. Los márgenes de resección del tumor primario se realizan de acuerdo con el Breslow: si el tumor es *in situ*, con grosor igual o menor de 2 mm o con grosor > 2 mm, los márgenes circunferenciales de resección serán de 0.5cm, 1 cm y 2 cm, respectivamente. La linfadenectomía en melanoma vulvar tiene valor pronóstico, pero no es terapéutica. Por ello la biopsia de ganglio centinela adquiere un lugar esencial en el manejo de la enfermedad, aunque debe ser considerada sólo para pacientes con ganglios clínicamente negativos. La tasa de recurrencias de los melanomas vulvovaginales es más alta que en otras regiones de la economía (60%-80%). La radioterapia preoperatoria debe ser administrada a pacientes en quienes se considere que no es posible alcanzar márgenes quirúrgicos negativos o en quienes la excenteración pélvica sea una alternativa. En tumores con Breslow > 5 mm de profundidad o con invasión al espacio linfo-vascular, se indica la radioterapia adyuvante. Los casos de recurrencia y metástasis a distancia tienen resultados oncológicos limitados y son de pobre

pronóstico. La quimioterapia adyuvante incluye monodrogas como la dacarbazina, temozolamida, cisplatino, vinblastina o paclitaxel. El tratamiento combinado consiste en cisplatino y paclitaxel. La terapia biológica incluye drogas como ipilimumab, interferon alfa y vemurafenib, las cuales pueden aplicarse solas o en combinación con agentes citotóxicos. La supervivencia global a cinco años del melanoma vulvar oscila entre 27% y 54 por ciento.

### Tratamiento de otros tumores vulvares

- El carcinoma de células basales rara vez metastatiza. El tratamiento es la biopsia escisional con un margen mínimo de 1 centímetro.
- El carcinoma verrucoso es localmente invasivo y con muy baja incidencia de metástasis. El tratamiento es la escisión radical amplia. No se ha encontrado beneficio adicional con la radioterapia.
- La enfermedad de Paget vulvar cutánea se trata con resección amplia, con un margen de tejido sano de 1cm. El riesgo de recurrencia es de 34% a tres años.
- Los sarcomas vulvares son tratados con escisión radical amplia. La combinación de quimioterapia y radiación pueden ser benéfica en el manejo de la enfermedad.

### Bibliografía

- CLARKE, M. A., A. C. Rodriguez, J. C. Gage, R. Herrero, A. Hildesheim, S. Wacholder *et al.* "A Large, Population-Based Study of Age-Related Associations between Vaginal Ph and Human Papillomavirus Infection", *BMC Infect Dis.* 12, 2012, pp. 12:33.
- COLEMAN, R. L., S. Ali, C. F. Levenback, M. A. Gold, J. M. Fowler, P. L. Judson *et al.* "Is Bilateral Lymphadenectomy for Midline Squamous Carcinoma of the Vulva Always Necessary? An Analysis from Gynecologic Oncology Group (GOG) 173", *Gynecol Oncol.* 128 (2), 2013, pp. 155-159.

- DEKA, P., D. Barmon, S. Shribastava, A. C. Katakai, J. D. Sharma y M. Bhattacharyya. "Prognosis of Vulval Cancer with Lymph Node Status and Size of Primary Lesion: A Survival Study", *J Midlife Health*. 5 (1), 2014, pp. 10-13.
- ENERLY, E., F. Bray, C. Mellem, B. T. Hansen, G. Kjolberg, T. Dahl *et al.* "Quality Assessment of the Registration of Vulvar and Vaginal Premalignant Lesions at the Cancer Registry of Norway", *Acta Oncol*. 51 (1), 2012, pp. 45-50.
- ERICKSON, B. K., R. D. Alvarez y W. K. Huh. "Human Papillomavirus: What Every Provider Should Know", *Am J Obstet Gynecol*. 208 (3), 2013, pp. 169-175.
- GAJJAR, K. y M. Shafi. "Invasive vulval cancer", *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. 24 (6), 2014, pp. 177-185.
- GAUDINEAU, A., D. Weitbruch, P. Quetin, S. Heymann, T. Petit, P. Volkmar *et al.* "Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed by Surgery in Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Vulva", *Oncol Lett*. 4 (4), 2012, pp. 719-722.
- HERR, D., I. Juhasz-Boess y E. F. Solomayer. "Therapy for Primary Vulvar Carcinoma", *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 74 (3), 2014, pp. 271-275.
- IACOPONI, S., I. Zapardiel, M. D. Diestro, A. Hernández y J. De Santiago. "Prognostic Factors Associated with Local Recurrence in Squamous Cell Carcinoma of the Vulva", *J Gynecol Oncol*. 24 (3), 2013, pp. 242-248.
- LEITAO, M. M. Jr. "Management of Vulvar and Vaginal Melanomas: Current and Future Strategies", *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2014, pp. 277-281.
- LEVENBACK, C. F., S. Ali, R. L. Coleman, M. A. Gold, J. M. Fowler, P. L. Judson *et al.* "Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy in Women with Squamous Cell Carcinoma of the Vulva: A Gynecologic Oncology Group Study", *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 30 (31), 2012, pp. 3786-3791.
- RASPAGLIESI, F., F. Zanaboni, F. Martinelli, S. Scasso, J. Laufer y A. Ditto. "Role of Paclitaxel and Cisplatin as the Neoadjuvant Treatment for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Vulva", *J Gynecol Oncol*. 25 (1), 2014, pp. 22-29.
- STANKEVICA, J., R. Macuks, I. Baidekalna y S. Donina. "Midline Involvement as a Risk Factor for Vulvar Cancer Recurrence", *Asian Pac J Cancer Prev*. 13 (10), 2012, pp. 5237-5240.

- WALLBILLICH, J. J., H. E. Rhodes, A. M. Milbourne, M. F. Munsell, M. Frumovitz, J. Brown *et al.* "Vulvar Intraepithelial Neoplasia (VIN 2/3): Comparing Clinical Outcomes and Evaluating Risk Factors for Recurrence", *Gynecol Oncol.* 127 (2), 2012, pp. 312-315.
- ZHOU, J., S. Xiao, X. Deng y C. Cui. "Expression of HPV16 E6 Protein in Non-neoplastic Epithelial Disorder of the Vulva and Squamous Cell Carcinoma of the Vulva", *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 38 (3), 2013, pp. 225-230.



## 50. CÁNCER DE LAS TROMPAS DE FALOPIO

Dentro de las neoplasias malignas de la esfera ginecológica, el cáncer primario de la trompa de Falopio es el más raro, pues 90% de las neoplasias ubicadas en este sitio son metastásicas o secundarias de órganos cercanos, como el ovario, el endometrio y, en ocasiones, el tracto gastrointestinal. Su diagnóstico precoz es difícil pues no existe, por el momento, un método de detección temprana. Este tipo de tumores malignos representa aproximadamente 1% de todos los cánceres ginecológicos y comparte muchas de las características de los carcinomas serosos de ovario, así como también varias diferencias. Por ello es indispensable estar familiarizado con la histología e historia natural de la enfermedad.

### **Epidemiología**

Debido a la rareza de estos tumores la experiencia clínica es limitada. En la literatura de la especialidad se han reportado alrededor de 2 000 casos, con una incidencia de 3 a 3.6 mujeres por un millón al año. Es más frecuente en mujeres blancas que en negras en cerca de 14% de los casos. El rango de edad varía de 18 a 87 años, con mayor incidencia entre 50 y 60 años, calculándose la edad media de presentación en 55 años.

## Factores de riesgo

Los factores asociados a esta neoplasia son controvertidos, pues como anotamos con anterioridad, son mínimos los casos que se han presentado y reportado en la literatura. En un tiempo se postuló a la salpingitis crónica y a la enfermedad inflamatoria pélvica como factores de riesgo. En la actualidad ya no se considera a la inflamación crónica como factor predisponente, pues parece ser más un efecto que la causa. Por otra parte, la salpingitis es mucho más frecuente que este carcinoma. La esterilidad, nuliparidad o baja paridad (de 1 a 1.7 partos) se encuentran en casi 40% de las enfermas; las anomalías de los oncogenes Her-2 y p53 se hallan sobreexpresados e indican una posible similitud en el comportamiento biológico al carcinoma de ovario; se le relaciona como factor pronóstico.

## Anatomía patológica

El adenocarcinoma de la trompa de Falopio tiene una arquitectura papilar, alveolar o mixta con diferenciación tubárica (papilar y serosa). El tipo papilar es el más común y característico; la forma mixta es el resultado de la fusión de papilas adyacentes simulando glándulas y se localiza preponderantemente en el tercio medio y externo de la trompa. En el diagnóstico anatomopatológico de la variedad papilar-alveolar (mixta) se puede confundir con la tuberculosis, ya que ésta en ocasiones produce un cuadro adenomatoso, similar al del carcinoma tubario. Es importante distinguir el tumor primario de las metástasis de origen ovárico o endometrial.

Se han establecido algunos criterios para facilitar el diagnóstico de cáncer tubárico primario, mismos que a continuación se enuncian:

- a) El tumor primario debe estar ubicado macroscópicamente en el interior de la luz del oviducto.
- b) La mucosa de la trompa debe estar afectada por el tumor y mostrar un patrón papilar.
- c) Se puede observar la transición entre el epitelio tubárico maligno y el normal (cuando la pared de la trompa está muy afectada).

## Cuadro clínico

La baja incidencia de la neoplasia maligna de la trompa de Falopio y lo inespecífico de los hallazgos físicos rara vez permiten que el diagnóstico preoperatorio sea correcto. El signo más común es el flujo y/o sangrado transvaginal que aparece en 50% de las enfermas, combinado con dolor pélvico y masa anexial en mujeres posmenopáusicas, esta última considerada como fuertemente sospechosa para el diagnóstico de cáncer tubario. Es difícil que estas tres condiciones se presenten al mismo tiempo; por lo mismo, el diagnóstico en la inmensa mayoría de los casos se realiza en el posoperatorio.

El flujo anormal o sangrado por vagina es el resultado de la obstrucción tubaria por el tumor, el cual drena hacia la cavidad uterina y de ahí al conducto vaginal. La característica del dolor, en un inicio, es de tipo cólico debido a la actividad peristáltica de la trompa de Falopio, para que posteriormente se produzca un dolor constante por la distensión crónica de la muscular y serosa tubaria. Como consecuencia del crecimiento tumoral, se puede palpar una masa anexial elongada y puede existir ascitis, por la secreción a través del *ostium abdominale* del oviducto.

## Diagnóstico

Derivado de la poca frecuencia de esta enfermedad y debido a la naturaleza inespecífica de la exploración física, rara vez se hace el diagnóstico preoperatorio de cáncer de la trompa de Falopio. El apoyo presuntivo lo describimos a continuación.

Citología vaginal. Es importante considerarla en aquellas pacientes con citología positiva a adenocarcinoma y en las que se halla descartado carcinoma endometrial o del cérvix; desafortunadamente suele ser positiva entre 1% y 20% de los casos.

Ecografía. La utilización de este método por vía vaginal favorece el diagnóstico de tumores anexiales; más aún, la ecografía Doppler-color nos permite diferenciar entre neoplasias malignas y benignas, habitualmente en tumores ováricos.

Tomografía (TAC). Nos ayuda a definir las características del tumor, su ubicación, la extensión pélvica-abdominal y la afección a los ganglios retroperitoneales.

Resonancia magnética. Puede ser útil, pero hay pocos estudios que muestran una mayor sensibilidad y especificidad que la TAC para diferenciar el origen tubárico u ovárico.

Laparoscopia. Como técnica de estudio de tumores de los anexos aporta el diagnóstico de certeza, la localización del tumor y nos permite la toma directa de la biopsia para el diagnóstico preoperatorio, el cual no debe ser diferido más allá de 2 días después de haber realizado la biopsia.

Marcadores tumorales. Ningún marcador es específico para esta enfermedad y suelen dar falsos positivos en procesos inflamatorios. El más utilizado es el CA 125, aunado a la ecografía transvaginal en el diagnóstico preoperatorio. Su principal utilidad está en el seguimiento y diagnóstico de recurrencias del tumor. El diagnóstico diferencial se hace con endometriomas, embarazo ectópico, hidrosalpinx, absceso tubo-ovárico, neoplasia de ovario y metastásicos de tubo digestivo.

## **Estadificación**

La clasificación patológico-quirúrgica por estadios del carcinoma de la trompa de Falopio, según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia, es similar a la presentada para el cáncer de ovario por su gran parecido clínico, forma de diseminación, terapéutica y pronóstico (véase el cuadro 1).

Esta enfermedad en un inicio se encuentra confinada en la luz de la trompa, posteriormente penetra la serosa y después se disemina intraperitonealmente para formar implantes en intestino, omento y peritoneo parietal. La diseminación tiene preferencia por vía linfática, en especial los ganglios retroperitoneales.

Es importante mencionar que el estadiaje se basa en los hallazgos quirúrgicos y anatomopatológicos. Los hallazgos quirúrgicos que determinan el estadio se definen antes de la resección del tumor.

**Cuadro 1.** Estadificación del carcinoma de las trompas de Falopio

Estadio 0	Carcinoma in situ (limitado a la mucosa del oviducto)
Estadio I	Crecimiento limitado a la trompa de Falopio
Estadio IA	Crecimiento limitado a la trompa de Falopio, con extensión a la submucosa y/o muscular, pero sin penetrar la superficie serosa; sin ascitis
Estadio IB	Crecimiento limitado a ambas trompas, con extensión a la submucosa y/o muscular, pero sin penetrar la superficie serosa; sin ascitis
Estadio IC	Tumor en estadio IA o IB, pero con extensión del tumor a través o sobre la serosa tubárica; o con ascitis que contiene células malignas o con lavados peritoneales positivos
Estadio II	Crecimiento que afecta a una o ambas trompas de Falopio con extensión pélvica
Estadio IIA	Extensión y/o metástasis a ovarios y/o útero
Estadio IIB	Extensión a otros tejidos pélvicos
Estadio IIC	Tumor en estadio IIA o IIB con ascitis que contiene células malignas o con lavados peritoneales positivos
Estadio III	Tumor que afecta una o ambas trompas de Falopio con implantes peritoneales fuera de la pelvis y/o ganglios retroperitoneales o inguinales positivos. La metástasis hepática superficial indica estadio III. Tumor limitado a la pelvis verdadera, pero con extensión maligna demostrada histológicamente
Estadio IIIA	Tumor macroscópico limitado a la pelvis verdadera con ganglios negativos pero con afección microscópica confirmada histológicamente al intestino delgado o al omento
Estadio IIIB	Tumor que afecta una o ambas trompas con implantes confirmados histológicamente en las superficies peritoneales abdominales pero ninguno de ellos mayor de 2 cm de diámetro. Ganglios linfáticos negativos
Estadio IIIC	Implantes abdominales con diámetro superior a los 2 cm y/o ganglios retroperitoneales o inguinales positivos
Estadio IV	Crecimiento limitado a una o ambas trompas de Falopio, con metástasis a distancia. Si existe derrame pleural la citología debe ser positiva para considerar este estadio. Las metástasis hepáticas parenquimatosas indican estadio IV

## Tratamiento

El tratamiento inicia con una laparotomía exploradora destinada a establecer el diagnóstico, realizar la etapificación y la citorreducción, tal y como sucede en el caso del carcinoma ovárico. La rutina preoperatoria se menciona en otro capítulo de este libro. Después de la cirugía, prácticamente en la gran mayoría de los casos se proporciona tratamiento adyuvante.

**Cirugía.** Consiste en etapificar los casos en que el tumor se encuentre localizado, sin evidencia macroscópica de tumor. Se inicia la cirugía con una incisión media amplia para poder acceder a toda la cavidad abdomino-pélvica. Si se encuentra líquido de ascitis se recolecta para su estudio patológico; en caso contrario, se realiza un lavado de la cavidad con 200 ml o 300 ml de solución salina con 5000 UI de heparina para prevenir la coagulación de cualquier resto sanguíneo; posteriormente se efectúa una histerectomía total abdominal con salpingooforectomía bilateral extirpando todo el tumor macroscópico posible y omentectomía. En caso de no observar evidencia de diseminación abdominal se debe efectuar un muestreo de ganglios pélvicos y paraaórticos e inspección y toma de biopsias de superficies peritoneales. La cirugía de máximo esfuerzo en la enfermedad diseminada de la cavidad peritoneal consiste en extirpar la enfermedad macroscópica y dejar el mínimo residual de tumor posible (menor a 2 cm). En el caso de enfermedad confinada a un oviducto sin penetración de la neoplasia a la serosa y citología peritoneal negativa, el tratamiento suele consistir en la cirugía primaria.

La cirugía de segunda observación (*second look*) es controvertida, ya que no se ha demostrado con claridad su utilidad en el tratamiento de esta patología.

**Quimioterapia.** El agente con mayor actividad para esta neoplasia es el cisplatino. La experiencia de los estudios efectuados incluyen esquemas con cisplatino combinado con ciclofosfamida o cisplatino, doxorrubicina y ciclofosfamida, en los que se han visto remisiones completas de la enfermedad. También se recomienda la aplicación de carboplatino y paclitaxel en estas pacientes. No se ha establecido el be-

neficio de la quimioterapia en estadio IA con tumores de bajo potencial maligno.

La indicación de la radioterapia es limitada, pues no se ha demostrado control de la enfermedad local, ni aumento en la sobrevida. Puede ser una indicación en el estadio II de la enfermedad, en aquellas pacientes con tumor residual posquimioterapia, en las que no fue posible una citorreducción adecuada en una segunda cirugía, o que presenten resistencia a los agentes quimioterápicos.

### **Pronóstico**

Se relaciona principalmente con el estadio de la enfermedad y como factores pronósticos adversos la profundidad de invasión del espesor de la trompa de Falopio, tumores poco diferenciados, remanente quirúrgico de implantes mayores de 2 cm, elevación del CA 125 y líquido de ascitis. Las tasas de supervivencia varían para el estadio I y II entre 40% a 60%, y de 0% a 16% en estadios III y IV.

### **Otras neoplasias de las trompas de Falopio**

Los sarcomas son extremadamente raros y pueden estar combinados con un componente carcinomatoso (carcinosarcomas) o con tejido sarcomatoso heterólogo (tumor mesodérmico mixto). Su comportamiento es agresivo, similar al de otros sarcomas y tumores müllerianos mixtos del cuerpo uterino. El tratamiento es análogo al del carcinoma de esta localización. El coriocarcinoma de la trompa como consecuencia de la enfermedad trofoblástica se trata de manera similar que los tumores trofoblásticos gestacionales.

### **Bibliografía**

BEREK, J. S. y N. F. Hacker. *Gynecologic oncology*. 3a ed., Lippincott Williams and Wilkins, Filadelfia, 2000.

- BURKMAN, T. R. *et al.* *Gynecologic Oncology and Critical Care*. 6a ed., The American College of Gynecologists and Obstetricians, Washington, 2015.
- FERRERO-VIÑAS, A., B. Pérez-Prieto, A. Fernández-Corona, J. S. Salas y J. L. Hernández-Rodríguez. "Carcinoma de trompa de Falopio: revisión de 10 casos clínicos", *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*. 31 (1), 2004, pp. 12-16.
- FLORES-FLORES, G. *Oncología ginecológica*. 1a ed., Trillas, México, 2011.
- GALDDUCCI, A. *et al.* "Analysis of Treatment Failures and Survival of Patients with Fallopian Tube Carcinoma: A Cooperation Task Force Study", *Gynecol Oncol*. 81, 2001, pp. 150-159.
- GARRIGUET, J., J. M. Díaz, C. Chica, A. López, M. Muñoz, F. Gómez y M. Gómez. "Carcinoma primario de trompa. Difícil diagnóstico preoperatorio", *Progresos de Obstetricia y Ginecología*. 46, 2003, pp. 307-310.
- GRANADOS-GARCÍA, M., O. Arrieta Rodríguez y D. Cantú de León. *Oncología y cirugía*. 1a ed., Manual Moderno, México, 2013.
- MONTALVO, E. G., R. F. García y V. X. Jiménez. "Cáncer de trompa de falopio: presentación de un caso y revisión de la literatura", *Cir Ciruj*. 66, 1998, pp. 70-73.
- TAKAGI, H., K. Matsunami, K. Noda, T. Furui y A. Imai. "Primary Fallopian Tube Carcinoma: A Case of Successful Preoperative Evaluation with Magnetic Resonance Imaging", *J Obstet Gynecol*. 23 (4), 2003, pp. 455-456.
- TORRES, L. A. *Cáncer ginecológico: diagnóstico y tratamiento*. 1a ed., McGraw-Hill/Interamericana, México, 2003.

## 51. ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

Aecio observó en 1600 d. C. el parecido de las vesículas de la mola hidatidiforme con las grandes gotas de agua y creó el término “hidátide”, que se deriva de la palabra griega *hidatis*, que significa gota.

Las enfermedades del trofoblasto son anomalías placentarias que se conocen como Enfermedad Trofoblástica Gestacional (ETG) e intervienen en una amplia variedad de trastornos trofoblásticos placentarios, con cuadros clínicos y conducta con potencial tanto benigno como maligno con pronósticos globales diferentes, dependiendo de la etiopatología que le corresponda. Estas anomalías del tejido trofoblástico incluyen los trastornos del desarrollo placentario (el embarazo molar hidatidiforme parcial o completo), la mola hidatidiforme invasiva (corioadenoma destructor) y las neoplasias del trofoblasto (carcinoma y tumor trofoblástico de sitio placentario). Estos tumores tienen la capacidad de curación en su gran mayoría, incluso en su etapa metastásica, pues son sensibles a diferentes fármacos de quimioterapia.

Los tumores similares de origen no gestacional, como tumores primarios de ovario y testículo, no se incluyen en este apartado debido a sus diferencias de origen.

### **Epidemiología**

El suceso del embarazo molar debe expresarse en relación con el número total de embarazos en una sociedad. Sin embargo, muchas de

las publicaciones están fundamentadas en la experiencia acumulada de un hospital, situación que podría reflejar una sobreestimación en su incidencia. Aproximadamente del 2% al 3% de embarazos molares progresan a coriocarcinoma y estos representan 50% de todos los coriocarcinomas. La otra mitad procede de aborto o embarazo ectópico en 25%, y de gestaciones a término en el restante 25%. Por otra parte, el riesgo de repetirse un embarazo molar es alrededor de 0.5% a 2.5% y se estima también que de 10% a 17% de las gestaciones molares progresan a molas invasoras. El coriocarcinoma se desarrolla en uno de cada 20 000 a 40 000 embarazos. La incidencia de la mola en diferentes países varía de 1:85 en Indonesia a 1:1 700 en Estados Unidos. En México la tasa más alta se encuentra en el estado de Puebla con 1:144, y se tiene una media nacional de 1:200 (véase el cuadro 1).

**Cuadro 1.** Frecuencia de enfermedad trofoblástica gestacional reportada en la literatura mundial

<i>Autor</i>	<i>País</i>	<i>Frecuencia</i>
Novak	Estados Unidos	1:2 500
Jeffcoate	Inglaterra	1:2 000
De Sanaou	Holanda	1:1 200
Fernández	Brasil	1:1 070
Cabrera	Chile	1:829
King	China	1:530
Márquez (Hosp. Gral. de Méx. S.S.)	México	1:200
Acosta-Sison	Filipinas	1:173
Zarain (Hosp. S.S. Puebla, Pue.)	México	1:144

## Etiología

En la fecundación hay participación de los cromosomas tanto paternos como maternos para el desarrollo de los tejidos embrionarios y extra-

embrionarios. Cualquier problema en dicha participación cromosómica originará una proliferación de tipo hiperplásico en el trofoblasto, como consecuencia de un evento aberrante. Las células anormales causarán aumento del volumen uterino y secretarán una hormona polipeptídica denominada gonadotropina coriónica humana, que nos hará pensar en un embarazo sin complicaciones. Además de esto, se describen hallazgos como el aumento en la sobreexpresión de proteínas (GRP78) u oncoproteínas (p53, c-fms, c-myc, c-erb2, rb y mdm2).

La diferencia de la mola hidatidiforme y las neoplasias trofoblásticas gestacionales consiste en que estas últimas conservan la tendencia invasora de la placenta normal, por lo que pueden ser capaces de enviar metástasis por vía hemática a diferentes partes del cuerpo, pudiendo ocasionar la muerte de la enferma. Se sabe del incremento en la expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico en el citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto, y el c-erb3.

Las teorías que aún se apuntan en algunos tratados las apuntamos a continuación:

La teoría de Hertig y Edmons se apoya en un defecto congénito: la falla en la formación de los vasos vellocitarios conlleva a la muerte del embrión con la consecuente reabsorción del mismo, lo que puede interrumpir el embarazo y producir un aborto simple con degeneración vellocitaria. Si la mola queda retenida origina la llamada mola transicional; si aún permanece en el útero, la mola clásica puede degenerar en mola invasora y coriocarcinoma. Inconsistente con esta teoría es el hecho de que la muerte fetal no implica necesariamente el cambio molar.

La teoría de Park asume la existencia de un defecto genético que contiene dos mensajes, que el trofoblasto cumple: *a*) maligno: conduce irremediablemente al coriocarcinoma aún cuando se manifieste como trofoblasto normal (por ejemplo, embarazo normal, aborto, embarazo ectópico) y *b*) benigno: que nunca llevará a un coriocarcinoma, aun siendo el trofoblasto de una mola hidatidiforme o de otra clase de embarazo normal.

Todavía no se sabe con certeza cuáles son los factores que intervienen o favorecen esta patología, pues ni la exposición al medio ambiente, ni los agentes infecciosos, ni el factor nutricional han sido por

sí mismos concluyentes en la etiología de las enfermedades trofoblásticas, aunque ciertamente existen posibles nexos entre la deficiencia dietética, la condición humilde de las mujeres, la raza y el fracaso de los mecanismos inmunológicos maternos como causa de enfermedad trofoblástica .

### **Factores de riesgo**

**Edad.** La mayoría de los trabajos señalan que el riesgo de embarazo molar aumenta considerablemente por arriba de los 40 años de edad y en menores de 15 años, con una mayor preponderancia para el primer grupo. Hasta ahora no se ha demostrado relación entre la edad paterna y su posible influencia sobre esta enfermedad.

**Raza.** Se observa una incidencia más alta en países como Filipinas, China y algunos latinoamericanos, pero dicha variación entre los diferentes grupos étnicos parece deberse más bien a factores genéticos, socioeconómicos, nutricionales, culturales y del medio ambiente.

**Enfermedad trofoblástica previa.** Estudios de pacientes con embarazo normal que estuvieron precedidos por embarazos molares (completa y parcial), o ETG no metastásicos tratados satisfactoriamente, indican que sólo en 1% de los casos se presentaron embarazos molares en futuras concepciones, independientemente de haber recibido o no quimioterapia.

**Otros factores.** Como se comentó con anterioridad, la dieta baja en vitamina A y en grasa animal tiene un mayor riesgo de presentar esta patología, al igual que el consumo de tabaco y la exposición a radiaciones ionizantes.

**Anticonceptivos.** No hay evidencia de que el uso de anticonceptivos orales (estrógenos-progesterona) aumente el riesgo de secuelas malignas después de embarazos molares, por lo que se pueden prescribir sin riesgo para el control prenatal.

## Anatomía patológica

### *Mola hidatidiforme*

Es un embarazo caracterizado por degeneración hidrópica de las vellosidades coriales y usualmente por ausencia de un feto intacto; microscópicamente existe proliferación del trofoblasto (cito y sincitiotrofoblasto) con grados variables de hiperplasia y displasia. Las vellosidades coriónicas se llenan de fluido y se distienden, dando la impresión de racimos de uvas; y como el embrión muere mucho antes del establecimiento de la circulación feto-placentaria, nunca se encuentran eritrocitos en los capilares vellosos. Atendiendo a criterios citogenéticos y morfológicos, se distinguen dos síndromes de mola hidatidiforme:

a) Mola hidatidiforme clásica o completa. Presenta degeneración hidrópica de las vellosidades coriales en ausencia de un feto o embrión, y el trofoblasto es consistentemente hiperplásico. Las molas tienen un cariotipo 46xx (90% de los casos) que contienen cromosomas derivados del padre, reemplazando totalmente la contribución materna, y parecen originarse en un óvulo sin núcleo que ha sido fecundado por un espermatozoide haploide que duplica sus cromosomas. Ocasionalmente, un cariotipo 46xy ocurre con la participación total de los cromosomas paternos, aunque el DNA mitocondrial es de origen materno.

Las molas completas pueden evolucionar a la invasión local y dar metástasis. En 15% de los casos se observa invasión miometrial posterior a la evacuación de la mola y en 4% la presencia de metástasis. Las mujeres de 40 o más años pueden presentar ETG persistente después de la evacuación de la mola en 37% de los casos, y las que tienen 50 o más años de edad lo hacen en 56 por ciento.

b) Mola hidatidiforme parcial. Su incidencia con feto coexistente es de 0.005% a 0.01%; se caracterizan por un lento y progresivo cambio hidatidiforme en presencia de vasos sanguíneos que afecta sólo una parte del aporte de sangre. Está asociado con un embrión o feto identificable anormal (vivo o muerto), membranas fetales o glóbulos rojos. La inmadurez trofoblástica es constante y sólo existe hiperplasia focal. Las molas parciales tiene un cariotipo triploide y son consecuencia de la fertiliza-

ción de un huevo al parecer normal por dos espermatozoides, quedando un cariotipo 69xxy en 70% de los casos, xxx, en 27% y en 3% xyy.

La incidencia reportada de ETG persistente posterior a la mola parcial varía de 4% a 11%; las metástasis son excepcionales y se requiere de la administración de quimioterapia para lograr la curación de la enfermedad. Las molas parciales que desarrollan tumor persistente por lo general presentan cariotipo triploide. La enfermedad persistente tiene características clínicas similares a las que se presentan después de una mola completa.

### Cuadro clínico

Una correcta anamnesis, la observación cuidadosa y una valoración objetiva de los signos y síntomas nos orienta al diagnóstico certero en la mayoría de casos, además de descartar otras patologías de la primera mitad del embarazo.

- Hemorragia vaginal. Es el síntoma más común en las pacientes con mola completa. Se presenta en alrededor de 97% de casos, por lo regular a las seis u ocho semanas después de la fecha de la última menstruación. El sangrado va de café oscuro (jugo de ciruelas) hasta rojo brillante. Puede haber expulsión de vesículas.
- Tamaño uterino. En 51% de las enfermas el tamaño del útero es mayor en relación con la edad gestacional. Hay estrecha analogía entre el tamaño uterino excesivo y las concentraciones altas de HGC.
- Quistes ováricos tecaluteínicos. La mayoría de las pacientes (50%) con mola completa desarrollan quistes de teca luteínica de más de 6 cm de diámetro y suelen ser bilaterales. Comúnmente tienen regresión en 2 a 3 meses después de la evacuación molar y su extirpación sólo se deberá efectuar como complicación quirúrgica aguda (torsión).
- Preeclampsia. Ocurre toxemia casi exclusivamente en pacientes con valores muy elevados de HGC y con tamaño uterino excesivo (27% de casos). Por lo regular se presenta antes de las 24 semanas de la gestación molar completa.

- Hiperémesis gravídica. Al igual que la toxemia, ocurre en gestantes con excesivo tamaño uterino y HGC muy elevadas.
- Hipertiroidismo. Se presenta por la producción de tirotrófina molar derivada de células trofoblásticas o por la estimulación que produce la HGC en la tiroides de las pacientes.
- Embolización trofoblástica. Aunque rara, se debe tomar en cuenta en pacientes con insuficiencia respiratoria, con tamaño uterino excesivo y con concentraciones de HGC altas, pues se presenta en 2% de los casos de mola completa.
- Otros. Ausencia de movimientos fetales, frecuencia cardíaca fetal y partes fetales.

### Métodos de diagnóstico

Dentro de los principales métodos tenemos: *a)* la cuantificación de hormona gonadotropina coriónica (HGC) producida por el sincitiotrofolasto, ya sea sérica o en orina, que por lo regular se encuentra anormalmente elevada en presencia de gestación única; *b)* la radiografía de abdomen para visualizar el esqueleto fetal después de las 16 semanas; *c)* la amniografía, en la cual se aprecia una apariencia de “panal de abeja”; *d)* la ultrasonografía, en la que después de las 8 semanas de gestación se observa una imagen en “copos de nieve” y usualmente sin feto. Es una técnica de confianza, sensible para el diagnóstico y en donde se manifiesta un tipo ultrasonográfico característico. En las molas parciales su valor predictivo positivo es de 90%; *e)* radiografía de tórax como estudio complementario; *f)* legrado uterino instrumental o por aspiración para su estudio anatomopatológico.

El diagnóstico diferencial se hace con: embarazo normal, amenaza de aborto, gestación múltiple y embarazo con leiomiomatosis uterina.

### Tratamiento

Embarazo molar: Tan pronto se tenga el diagnóstico se debe efectuar:

- Radiografía de tórax para descartar metástasis pulmonares.
- Legrado por aspiración seguido de legrado uterino instrumental, enviando por separado a estudio anatomopatológico el producto obtenido de los mismos; debe iniciarse la administración de oxitocina en solución intravenosa antes de la inducción de la anestésica.
- Legrado uterino instrumental si no se dispone de aspiración.
- Histerotomía que pudiera estar indicada en embarazo molar parcial con feto viable.
- Histerectomía con mola in situ de elección con paridad satisfecha o si se presenta perforación. Debe considerarse que la histerectomía no previene las metástasis y, por tanto, la vigilancia debe ser igualmente estrecha.
- Las pacientes RH negativas deben recibir inmunoglobulina RH durante la evacuación.
- Queda aún en discusión el riesgo-beneficio de la quimioprofilaxis para reducir la incidencia de ETG, pues solo en el 15% a 20% existe riesgo de presentar tumor persistente. Su utilidad como profilaxis para tratar el embarazo molar completo de alto riesgo consiste en que impide la producción de metástasis y la reducción de invasión del miometrio.

## Seguimiento

En cuanto al control posevacuación, alrededor de 85% se curan con la extracción, desapareciendo la hemorragia vaginal y negativizándose la HGC en 9 semanas. El seguimiento posterior a la evacuación de la mola es el que se muestra en el cuadro 2.

En caso de persistir el sangrado transvaginal después de 10 días posteriores a la evacuación molar, se debe solicitar cuantificación de HGC y se debe efectuar nuevo legrado uterino. Si el resultado de la HGC es igual o mayor a la determinación inicial o posevacuación mediata (48 h después) sin extracción de material trofoblástico en el segundo legrado, se catalogará como persistencia de enfermedad del trofoblas-

to; si las cifras elevadas de HGC persisten después de 6 semanas posevacuación, o si después de haber sido negativas aparecen de nuevo o se detectan metástasis, se define como ETG metastásica. El tratamiento con quimioterapia debe iniciarse si la titulación de HGC fracción beta se conserva en meseta o se eleva durante el tratamiento o cuando se detecta enfermedad fuera del útero.

---

### Cuadro 2. Seguimiento del embarazo molar

---

1. HGB fracción beta 48 h posevacuación
    - a) Determinación de HGC cada semana hasta que sea negativa tres veces consecutivas. No más de 2 meses de monitoreo si no se negativiza.
    - b) HGC mensual durante 6 a 12 meses consecutivos
    - c) Anticoncepción durante 1 año. No DIU
  2. Examen físico y pelviano cada 2 semanas hasta remisión
    - a) Luego cada 3 meses durante 1 año.
  3. Radiografía de tórax inicial y repetirlo si la HGC se estabiliza o se eleva
- 

La enfermedad trofoblástica metastásica (ETM) o persistente se presenta en alrededor del 15% de la enfermedad después de la evacuación molar y con menor frecuencia después de un embarazo a término, de un aborto o de un embarazo ectópico.

Los criterios diagnósticos para la ETM o persistente son: obtención de concentraciones elevadas o persistentes de HGC posteriores a la evacuación molar, comprobación histológica de tumor trofoblástico de sitio placentario, coriocarcinoma y metástasis a cerebro, pulmón, riñón, hígado o tubo digestivo, con elevación sostenida de HGC después de cualquier embarazo.

Después de realizado el diagnóstico de ETM se recomienda efectuar una evaluación de la paciente para determinar la extensión de la enfermedad, como elemento previo al inicio del tratamiento, tal como se muestra en la tabla 3.

### Cuadro 3. Estudio para el diagnóstico y estadificación de la enfermedad trofoblástica gestacional

---

#### 1. Antes del tratamiento:

- Historia clínica y examen físico completo
- HGC sérica cuantitativa
- Pruebas de la función hepática, tiroidea y renal
- Biometría hemática completa, química sanguínea y plaquetas

#### 2. Detección de metástasis:

- Telerradiografía de tórax o TAC
  - Ultrasonido o TAC de abdomen o pelvis
  - TAC o resonancia magnética (RM) de cráneo
- 

## Anatomía patológica de la enfermedad trofoblástica gestacional

*a)* Mola invasora. Es un tumor benigno derivado de una mola hidatidiforme, en donde el trofoblasto invade el miometrio por extensión directa o por canales venosos; da metástasis a sitios distantes en aproximadamente 15% de los casos, comúnmente a pulmones y vagina. El tumor se caracteriza por dilatación vellositaria acompañado de trofoblasto con hiperplasia y usualmente displasia, localizada en sitios fuera de la cavidad del útero. En algunos casos la mola invasora tiende a presentar regresión espontánea.

*b)* Coriocarcinoma. Es una enfermedad maligna caracterizada por hiperplasia trofoblástica anormal y anaplasia, con ausencia de vellosidades coriónicas; con hemorragia, necrosis, invasión y diseminación directa a la vascularidad del miometrio y sitios distantes, de los cuales los más comunes son: pulmones, cerebro, hígado, pelvis-vagina, intestinos y riñón. Su aspecto macroscópico es nodular, rojizo y friable; por lo general se localiza en el fondo uterino e invade a vasos sanguíneos comportándose como un sarcoma.

*c)* Tumor trofoblástico del sitio placentario. Se origina en el sitio de implantación de la placenta; patológicamente las células trofoblásticas se

infiltran en el miometrio y crecen entre las fibras musculares, pero a diferencia de la endometritis sincitial existe invasión vascular. El tumor trofoblástico del sitio placentario difiere del coriocarcinoma porque carece de un patrón alternante de citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto, formado por un grupo de células que se piensa representa la parte media entre el cito y el sincitiotrofoblasto. En este tumor la hemorragia y necrosis son menos evidentes que en el coriocarcinoma y no hay vellosidad placentaria. El lactógeno placentario está presente en las células del tumor y la titulación de hormona gonadotropina coriónica (HGC) es positiva, pero los niveles de esta son relativamente bajos en comparación con el coriocarcinoma. Aunque la mayoría de los reportes mencionan un desarrollo benigno, estos tumores son relativamente resistentes a la quimioterapia y, por ello, la cirugía ha sido la principal forma de tratamiento.

Con frecuencia los intentos para establecer un diagnóstico anatómopatológico certero son insatisfactorios hasta en tanto no se tenga la pieza vía histerectomía, pues es difícil que se obtenga mediante legrado uterino instrumental vesículas molares adheridas a la pared uterina o albergadas en los plexos venosos. Por otro lado, las muestras de tejido molar placentario son de complicada interpretación y resulta peligroso el diagnóstico diferencial entre trofoblasto benigno y trofoblasto maligno. La presencia de vellosidades coriales sugiere, en la gran mayoría de casos, benignidad, aunque actualmente se confía más en las concentraciones de HGC para normar la conducta desde el punto de vista clínico. En la actualidad rara vez se hace el diagnóstico diferencial entre mola invasora y coriocarcinoma, por lo que gran parte de las pacientes son tratadas como “tumor trofoblástico gestacional”.

## **Estadificación**

La clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) mezcla etapificación anatómica con factores pronósticos para el ETG, como se muestra en el cuadro 4. El esquema de tratamiento es el resultado de la utilización de factores pronósticos, más que el de una etapificación anatómica.

**Cuadro 4.** Clasificación del comité de oncología de la FIGO

- 
- Estadio I. Enfermedad confinada al útero
    - IA. Sin factores de riesgo
    - IB. Con un factor de riesgo
    - IC. Con dos factores de riesgo
  
  - Estadio II. Enfermedad extendida fuera del útero pero limitada a genitales
    - IIA. Sin factores de riesgo
    - IIB. Con un factor de riesgo
    - IIC. Con dos factores de riesgo
  
  - Estadio III. Enfermedad que se extiende a pulmones con o sin involucro del tracto genital
    - IIIA. Se extiende a pulmones sin factores de riesgo
    - IIIB. Se extiende a pulmones con un factor de riesgo
    - IIIC. Se extiende a pulmones con dos factores de riesgo
  
  - Estadio IV. Todos los sitios de metástasis
    - IVA. Todos los sitios de metástasis sin factores de riesgo
    - IVB. Todos los sitios de metástasis con un factor de riesgo
    - IVC. Todos los sitios de metástasis con dos factores de riesgo

Los factores de riesgo que alteran los estadios clínicos son:

1. HGC mayor de 100 000 mU/ml
2. Duración de la enfermedad mayor de 6 meses a partir de la terminación del embarazo

Los siguientes factores deben ser considerados y apuntados en el reporte clínico:

- a. Quimioterapia previa por TTG
  - b. Reporte separado del tumor placentario
  - c. La verificación histológica de la enfermedad NO es indispensable
-

## Factores pronósticos

Independientemente de la clasificación anatómica por etapas, es bueno considerar otras variables pronósticas de la enfermedad a fin de darnos una idea de la probabilidad de resistencia a la quimioterapia o para elegir el mejor esquema de medicamentos para la curación de la enfermedad. Esta clasificación predictiva asigna una puntuación a cada uno de los factores implicados en la enfermedad y, en términos generales, cuanto más baja es la puntuación mejor es el pronóstico. En contraposición, una puntuación alta tendrá mayor riesgo de un resultado fatal, como se observa en el cuadro 5.

**Cuadro 5.** Clasificación de neoplasia trofoblástica gestacional, FIGO 2012

<i>Factores Pronósticos</i>	0	1	2	4
Edad	< 40	> 40	--	--
Embarazo previo	Mola Hidat.	Aborto	Embarazo a término	--
Meses último embarazo	4	4 a 6	7 a 12	> 12
HGC (UI/l)	10 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup> - 10 <sup>4</sup>	10 <sup>4</sup> - 10 <sup>5</sup>	10 <sup>5</sup>
ABO	--	O o A	B o AB	--
Tumor más grande	< 3 cm	3 cm a 5 cm	= 5 cm	--
Localización de metástasis	Pulmón	Bazo, riñón	Estómago, intestino	Cerebro, hígado
Número de metástasis	--	1 a 4	5 a 8	>8
Quimioterapia anterior	--	--	Droga única	Dos o más drogas

Nota: igual o menor de 6: bajo riesgo; igual o mayor de 7: alto riesgo

En el cuadro 6 se presenta la clasificación pronóstica más utilizada en la mayoría de los centros hospitalarios de Estados Unidos, y en algunos en México, para establecer el tratamiento y reportar los resultados obtenidos.

**Cuadro 6.** Clasificación pronóstica de la enfermedad trofoblástica gestacional

---

I. Enfermedad no metastásica: sin evidencia de enfermedad extrauterina

II. Enfermedad metastásica: cualquier enfermedad extrauterina

A. Buen pronóstico de la enfermedad metastásica

1. Corta duración (último embarazo < 4 meses)
2. Títulos de HGC bajos antes del tratamiento  
( < 100 000 UI/24 h o < 40 000 mUI/ml )
3. Sin metástasis en hígado o cerebro
4. Sin quimioterapia previa

B. Enfermedad metastásica con mal pronóstico

1. Larga duración (último embarazo > 4 meses )
  2. Títulos de HGC elevados antes del tratamiento  
( > 100 000 UI/24 h o > 40 000 mUI/ml )
  3. Metástasis hepáticas o cerebrales
  4. Quimioterapia previa
  5. Embarazo de término
- 

**Tratamiento de enfermedad trofoblástica**

*ETG no metastásico y metastásico de buen pronóstico (bajo riesgo)*

Para las pacientes sin evidencia de patología extrauterina o enfermedad metastásica de bajo riesgo (etapas de la FIGO I, IIA y IIIA) se recomienda como terapia primaria un solo agente de quimioterapia como el metrotexate o la actinomicina D. La administración del medicamento se hace con un plan predeterminado de tratamiento hasta la obtención de tres cuantificaciones negativas de HGC fracción beta sérica; después de esto se administran de uno a tres ciclos adicionales de quimioterapia para consolidar el tratamiento. En caso de respuesta inadecuada al tér-

mino de dos aplicaciones de quimioterapia, y basados en la cuantificación de la HGC (se mantiene en meseta o elevada), se puede considerar como una enfermedad resistente al medicamento y es pertinente instalar lo antes posible un nuevo esquema de tratamiento; si la resistencia es al metotrexato, el cambio natural sería a favor de la actomicina D; cuando la enfermedad muestra resistencia a ambos medicamentos, la quimioterapia combinada parece ser la indicada conjuntamente con la histerectomía adyuvante.

En pacientes con paridad satisfecha se recomienda la histerectomía más quimioterapia. Ello reduce la probabilidad de diseminación de células tumorales viables durante la intervención quirúrgica y conserva el nivel terapéutico de la quimioterapia en sangre y tejidos, en el caso de diseminación de células viables durante la cirugía, además de que es útil para tratar la enfermedad diseminada oculta que puede encontrarse presente al momento de la operación.

El pronóstico del tratamiento con metotrexato o actinomicina D son similares en la enfermedad no metastásica o metastásica de bajo riesgo; las cifras de remisión son de 75% a 90% para la primera y de 60% para la segunda. Este bajo porcentaje puede incrementarse mediante terapia con un segundo agente de quimioterapéutico. Los casos de resistencia a fármacos ocurren entre 2% y 13% de pacientes, por lo que deben ser tratadas con histerectomía.

#### *ETG. Metastásica de mal pronóstico (alto riesgo)*

Para mujeres con esta enfermedad de alto riesgo, se recomienda la combinación de agentes de quimioterapia como: etoposido, metotrexate, actinomicina D, vincristina, ciclofosfamida y cisplatino. La planeación para la administración de los medicamentos se continuará con la frecuencia con que lo permita la toxicidad, hasta la obtención de tres resultados semanales negativos de HGC fracción beta sérica; debe continuarse durante dos ciclos más consecutivos para disminuir el riesgo de recaída o suspenderla antes si ocurre algún efecto indeseable que supere los beneficios.

## Manejo de las metástasis

Vaginales. Estas lesiones se encuentran en 30% de ETG metastásicas y pueden ser causa de una intensa hemorragia, al encontrarse muy vascularizadas y ser demasiado friables. El manejo es a base de quimioterapia, taponamiento de vagina o resección local amplia de vulva o vagina. La ligadura de hipogástricas es una alternativa poco frecuente.

Pulmonares. Se observan en 80% de las radiografías de pacientes con ETG metastásico, dando imágenes de tipo alveolar también llamadas "tormenta de nieve", densidades redondeadas tenues y derrame pleural entre otras. La toracotomía se limita a la enfermedad persistente al tratamiento y para la resección de los focos metastásicos en ausencia de otros sitios del organismo. La quimioterapia con un solo agente en la ETG de bajo riesgo tiene un porcentaje de remisión de 82%. En las enfermas resistentes a la terapia con monodroga está indicada la administración de quimioterapia combinada.

Cerebrales. La radioterapia a cráneo a razón de 3000 ccgy repartida en 10 sesiones se debe instituir tan pronto se diagnostiquen las metástasis, puesto que el riesgo de hemorragia intracraneal espontánea es alto. El uso de quimioterapia concurrente a la radioterapia puede servir de hemostático y tumoricida. El uso de la poliquimioterapia y el metrotexato intratecal han dado buenos porcentajes de remisión hasta de 86%. La craneotomía se utiliza principalmente para la descompresión intracraneal aguda y control de la hemorragia, y es de poca o nula utilidad la resección de focos resistentes al medicamento.

Hepáticas. La propensión de las células trofoblásticas para romper los vasos sanguíneos locales hace que la hemorragia hepática sea catastrófica debido a su vascularidad. La irradiación de todo el hígado no puede prevenir el sangrado ni controlar la enfermedad; además, la hepatitis posradiación puede amenazar la vida. La administración intraarterial hepática de quimioterapia en casos seleccionados de resistencia a estas drogas es una buena alternativa. Para el control de la hemorragia o la eliminación de un tumor trofoblástico resistente, la hepatectomía parcial puede ser una medida heroica. En la actualidad se debe contemplar a las nuevas técnicas de embolización arterial para el control del sangrado.

## Vigilancia

El seguimiento se lleva a cabo de acuerdo a lo apuntado en el cuadro 7. Las exploraciones físicas han de realizarse a intervalos semestrales durante un año y los exámenes como la telerradiografía de tórax se solicitan según indicación médica.

### Cuadro 7. Control de la enfermedad trofoblástica gestacional

---

1. Determinación de la fracción beta de HGC.
    - a) Cada semana hasta ser negativas por 3 semanas consecutivas
    - b) Mensual durante 12 meses (bajo riesgo)
    - c) Mensual durante 24 meses (alto riesgo)
  2. Exploración cada 3 meses por un año
  3. Anticoncepción por un año
  4. Vigilar el siguiente embarazo
- 

## Recomendaciones para un futuro embarazo

Las recomendaciones para quienes desearían en el futuro tener un embarazo, son las siguientes:

- La anticoncepción se emplea cuando menos durante un año, después de concluida la quimioterapia o de haberse negativizado la HGC. No insertar dispositivo intrauterino posterior a la evacuación del embarazo molar por la alta posibilidad de perforación uterina.
- Informar a la paciente acerca de la posibilidad que tiene de volver a presentar la enfermedad en un futuro embarazo y la importancia de un diagnóstico temprano de la futura gestación, basados en la cuantificación de HGC.

- Efectuar ultrasonografía entre la sexta y la octava semana de gestación.
- La dosis de quimioterapia administrada no tiene repercusión con la fertilidad posterior o con la pérdida fetal.

## Bibliografía

- BERCOWITZ, R. S. y D. P. Goldstein. "Current Advances In The Management Of Trophoblastic Disease", *Gynecol Oncol.* 128, 2013, pp. 3-5.
- FRANCO-JARAMILLO, M. "Enfermedad trofoblástica gestacional", *Gineco.* 2014, pp. 6-23.
- KUMAS, V., A. K. Abbas y C. J. Aster. *Patología estructural y funcional.* 9a ed., Elsevier, España, 2015.
- ROSAI, J. y L. V. Ackerman. *Patología quirúrgica.* 10a ed., Amolca, Caracas, 2013.
- RUIZ-MORENO, J. A. *Enfermedad trofoblástica gestacional. Programa de actualización continua en ginecología y obstetricia.* 1a ed., Intersistemas, México, 2005.
- SUÁREZ, R. A., T. R. Santana, T. C. Pantoja *et al.* "Incidencia de la enfermedad trofoblástica gestacional detectada por el estudio histopatológico rutinario de los especímenes obtenidos de abortos", *Ginecol Obstet Mex.* 2008, pp. 81-87.

## 52. PATOLOGÍA BENIGNA DE LA MAMA

La mayoría de las mujeres que acuden a consulta por enfermedad de la glándula mamaria lo hacen al descubrir sus propios tumores, bien sea por una eventualidad o al practicarse la exploración mamaria. Alrededor de una tercera parte de los tumores son descubiertos por la pareja sexual y el médico. En realidad es muy difícil calcular la incidencia de las enfermedades benignas a partir de la subjetividad de los síntomas referidos por la paciente y por la amplitud de variantes encontradas por el médico durante la exploración clínica. Sin embargo, más de la mitad de la patología mamaria palpable en mujeres en la perimenopausia y posmenopausia son tumores cancerosos.

Las enfermedades de la mama se presentan generalmente como tumores palpables, infecciones, secreción por el pezón, alteraciones mastográficas y mastalgia, aunque aproximadamente en 30% de las mujeres la enfermedad no es demostrable a través del estudio anatomopatológico.

Las enfermedades benignas de esta glándula se pueden dividir como se muestra en el cuadro 1. A continuación describiremos algunos de los padecimientos considerados como frecuentes y otros los anotamos por su rara aparición.

### **Anormalidades del desarrollo**

Este grupo se encuentra conformado por varias patologías como la amastia (falta de la mama), la aplasia e hipoplasia (existe un pobre cre-

cimiento del tejido mamario), la macromastia (crecimiento mamario rápido y masivo), politelia y polimastia (pezón y tejido mamario ectópico) y la inversión congénita de los pezones.

**Cuadro 1.** Clasificación de la patología benigna de la mama

---

1. Anormalidades del desarrollo	Alteraciones: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Número, tamaño y forma</li> <li>• Situación y pigmentación</li> <li>• Asimetrías</li> </ul>
2. Trastornos funcionales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Telorreas</li> <li>• Ginecomastia</li> </ul>
3. Procesos inflamatorios	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mastitis</li> <li>• Ectasia de conductos mamarios</li> <li>• Abscesos</li> </ul>
4. Mastopatías	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mastodinia</li> <li>• Enfermedad fibroquística de la mama</li> </ul>
5. Tumores benignos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Epiteliales: Papiloma</li> <li>• Mixtos: Fibroadenoma, tumor Filoides, Harmatoma</li> <li>• Mesenquimatosos: Lipoma, Hemangioma, Neurofibroma, Miofibroblastoma, Histiocitoma, Leiomioma, Fibromatosis</li> </ul>
6. Lesiones con capacidad de malignizarse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperplasia epitelial</li> </ul>

---

## Trastornos funcionales

### *Telorreas*

La salida de cualquier secreción, sea fisiológica o patológica, a través del pezón, se le denomina telorrea, y a la salida de leche en etapa no fisiológica, galactorrea: fuera del embarazo o de la lactación. Se deno-

mina telorragia a la secreción sanguinolenta o serosanguinolenta por el pezón.

En la clínica debemos diagnosticar si esta secreción es a través de un solo conducto o a través de muchos de ellos, para diferenciar las secreciones funcionales en las que regularmente se secreta por múltiples orificios que se abren en el pezón afectando a ambas mamas, de aquellas en las que se encuentra afectado un solo orificio y pezón, en cuyo caso puede haber presencia tumoral.

Las causas de las galactorreas puede ser multifactorial, por lo que se debe realizar una historia clínica completa, haciendo énfasis en los antecedentes gineco-obstétricos, para descartar patología hipofisiaria, tiroidea (hipotiroidismo) o iatrógena por ingestión de medicamentos neurolepticos, antieméticos, antidepressivos, antihipertensivos, anovulatorios y cimetidina entre otros, que suelen ser las causas más comunes.

Ante la sospecha de problema hipotálamo-hipofisiario, la determinación de FSH, LH y prolactina (PRL) nos puede orientar en cuanto a investigar la etiología, ya que una cuantificación de PRL mayor de 100 ng/ml (valor normal de 20 ng/ml) suele corresponder a causas iatrogenas o hipotiroidismo, y cuando hay cifras entre 100 y 200 ng/ml, se debe sospechar de un macroadenoma.

El manejo de la telorrea está encaminado a la realización de una historia clínica y una exploración física completa para descartar una neoplasia maligna en el caso de una secreción sanguinolenta, unilateral y uniorificial, en cuyo caso debe realizarse citología de la secreción, mastografía bilateral, galactografía, y si se detecta un tumor, debe efectuarse una biopsia por aspiración con aguja fina o una obtención de tejido por medio de una aguja de trucut. En el caso de secreción bilateral no sanguinolenta multiorificial por el pezón, debemos descartar como probables agentes etiológicos la ingesta de medicamentos y realizar, en ausencia de ingesta medicamentosa, determinaciones hormonales como el perfil tiroideo, FSH, LH y PRL, esta última con valores de 100 ng/ml o más; debemos auxiliarnos de pruebas imagenológicas como radiografía de la silla turca, tomografía y resonancia magnética; esta última puede descubrir lesiones de menos de 5 mm o demostrar la extensión supraselar de un macroprolactinoma.

El tratamiento de la telorrea depende de la causa, eliminando, cuando existe, la medicación iatrógena o disminuyendo la dosis. En casos de hipotiroidismo indicar el tratamiento de elección para corregirlo y, en casos de origen tumoral hipofisiario, indicar la bromocriptina, lisurida o tratamiento quirúrgico, siempre individualizando los casos para el manejo adecuado.

### *Ginecomastia*

La ginecomastia es la hipertrofia del tejido glandular mamario en el hombre, en que se puede adquirir aspecto femenino. Esta enfermedad es la lesión mamaria más frecuente en el varón y se debe diferenciar de la lipomastia, en la que no existe proliferación glandular. Diferenciarla por clínica es difícil, pero con una mastografía puede realizarse este diagnóstico. La etiología se relaciona con un aumento absoluto o relativo de estrógenos o debido a una iatrogenia medicamentosa.

## **Procesos inflamatorios**

### *Mastitis de la lactancia (puerperal)*

Esta infección tiene su origen en mujeres que amamantan y con estasis de la secreción láctea. En ocasiones es provocada por cepas de *Staphylococcus aureus* transmitidas mediante la succión del producto, y suele asociarse a infecciones neonatales o a fisuras del pezón que facilitan la infección retrógrada de gérmenes. Ocurre durante la lactancia y se desarrolla en una mama donde se encuentra una zona de enrojecimiento, hipersensibilidad, induración y fiebre. Su tratamiento es con antibióticos (dicloxacilina 250 mg, 4 veces al día de 7 a 10 días, u oxaciclina 500 mg, 4 veces al día), inhibición de la lactación e incisión y drenaje del absceso, lo cual es parte fundamental para la curación.

### *Tuberculosis (TB) de la glándula mamaria*

Esta es una patología subdiagnosticada en nuestro medio; la forma clínica adoptada en su presentación puede confundirse con una neoplasia maligna o ser concomitante con ella. La mayor incidencia se observa en el grupo de 20 a 50 años de edad. La mastitis tuberculosa suele ser la primera manifestación del síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Es más frecuente en países en vías de desarrollo o con un elevado índice en la población marginada (Latinoamérica, India y algunas naciones de África). Derivado de la alta incidencia de tuberculosis pulmonar (y mastitis tuberculosa) en nuestro país y de la existencia de pacientes con VIH positivos sin datos clínicos de TB, la Norma Oficial Mexicana indica se otorgue quimioprofilaxis con Isoniazida para disminuir la infección por esta enfermedad.

Se describen dos formas clínicas de TB de la mama: primaria, donde la glándula es la única afectada, y secundaria: cuando el foco tuberculoso primario se localiza en otra parte del organismo y la mama se infecta secundariamente en el transcurso de la enfermedad. Los 5 tipos histopatológicos de la TB mamaria descritos por McKewon y Wilkinson son:

Mastitis tuberculosa nodular. Es la variante más frecuente. Muestra caseificación y formación de abscesos crónicos con formación de un tumor indoloro o poco doloroso, además de fístulas en la piel (a veces no las hay). Se localiza por lo regular en un solo cuadrante de la mama. Estos síntomas hacen difícil su diferenciación de un carcinoma. La rareza de la enfermedad provoca que el diagnóstico presuntivo en la gran mayoría de los casos sea la mastitis, descartando un carcinoma mamario. En consecuencia la identificación de la TB mamaria requiere del reconocimiento microscópico de los bacilos ácido-alcohol resistentes. Las actuales pruebas serológicas como ELISA, con especificidad del 86% a 97% y la Prueba de Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR), hacen que el aislamiento del *Mycobacterium tuberculosis* (MT) en cultivo sea menos utilizado, dada la dificultad del proceso y la baja sensibilidad diagnóstica. Su frecuente presentación en forma de nódulo y absceso como resultado de la infección de una caverna tuberculosa implica la

necesidad de efectuar una biopsia escisional para establecer el diagnóstico anatomopatológico. Las características mastográficas de la TB mamaria nodular son inespecíficas, pero diversos autores coinciden en la presencia de una imagen ovalada o redonda, retracción de la piel o del pezón, con zonas densas y márgenes difusas. Aun con ello es imposible su diferenciación con una neoplasia maligna. El apoyo del ultrasonido es fundamental para distinguir los tumores quísticos de los sólidos y algunas otras características como la ecogenicidad heterogénea y las zonas quísticas tabicadas que pudieran corresponder a una caverna tuberculosa, además de imágenes de áreas sólidas.

Mastitis tuberculosa diseminada. Tiene características clínicas semejantes al cáncer inflamatorio. Es la segunda variante en frecuencia, caracterizada por múltiples tubérculos en el tejido mamario con fístulas en la piel y con imágenes en la mastografía similares a las del cáncer inflamatorio.

Mastitis tuberculosa esclerosante. Se identifica por la caseificación mínima observada, la retracción del parénquima mamario y la retracción temprana de la piel, y es clínicamente poco distinguible del cáncer mamario. La mastografía en esta enfermedad es similar al carcinoma.

Mastitis tuberculosa miliar aguda. Es secundaria a la diseminación hematogena como parte de la diseminación miliar generalizada. Por lo común se diagnostica en autopsias de personas con TB. Esta variedad tiene escasa importancia clínica.

Mastitis tuberculosa obliterante. Es en extremo rara y se reporta escasa experiencia clínica al respecto. Se presenta como una infección intraductal con obstrucción de los ductos y fibrosis posterior. Las fístulas en la piel son poco comunes.

Atendiendo a datos clínicos y hallazgos mastográficos e histopatológicos, se pueden distinguir tres tipos de mastitis por tuberculosis: nodular, diseminada y esclerosante. Un caso confirmado de TB mamaria se define como aquel cuyo diagnóstico de tuberculosis ha sido comprobado por cultivo o histopatología; se clasifica, registra y notifica como tuberculosis de otros órganos. Su tratamiento se realiza mediante la combinación de antibióticos (Rifampicina, Isoniazida, Etambutol, Pirazinamida y Estreptomycin) para evitar la resistencia del MT, según lo marca la Norma Oficial Mexicana para la terapéutica de esta enfermedad.

### *Ectasia de conductos mamarios*

Su incidencia máxima es en pacientes habitualmente multíparas entre el quinto o sexto decenio de la vida. Se caracteriza por secreción espesa y pegajosa blanca, verde o sanguinolenta a través del pezón. En algunos casos hay dolor con retracción del pezón y, cuando se agrega una infección, la paciente tiene fiebre e hiperemia local. Pueden estar afectados varios conductos y ser bilateral. La infección es secundaria a la colonización de bacterias en los conductos dilatados por tapones de queratina y secreciones estancadas. En algunos casos se puede palpar una masa en el parénquima mamario.

El tratamiento varía de acuerdo a la presentación clínica. Cuando hay infección se sugiere drenaje del absceso y administración de antiinflamatorios no esteroideos; cuando sólo se encuentra ocluido el conducto, el drenaje es la conducta adecuada y la biopsia escisional se realiza en aquellas pacientes con masa palpable.

## **Mastopatías**

### *Mastodinia*

La mastodinia, según el diccionario de mastología, se refiere al dolor mamario (mastalgia), sensación de tumefacción y tensión mamaria cíclica premenstrual, caracterizados por edema del tejido conjuntivo intralobulillar, alteraciones en el equilibrio estrógeno-progesterona y diversos factores concomitantes o desencadenantes todavía no bien definidos. En la mujer joven está asociada con la presencia de fibrosis y en la paciente adulta se relaciona frecuentemente con el síndrome premenstrual y la enfermedad fibroquística de la mama. Se han utilizado diversas modalidades de tratamiento, como dieta libre de metilxantinas, eliminación del tabaco, vitaminas (A y E), diuréticos y el danazol a razón de 100 mg a 400 mg diarios vía oral durante 6 meses, el cual ha comprobado ser de utilidad en más de 70% de los casos. Otras alternativas de tratamiento son la bromocriptina, el tamoxifeno y la gestrinona.

### *Enfermedad fibroquística*

También denominada mastopatía fibroquística, displasia mamaria o enfermedad mamaria benigna. Designa en forma genérica a cualquier alteración de la simetría de la glándula mamaria, desde la nodularidad del tejido palpado hasta los grandes quistes. Se acompaña de síntomas como mastodinia (dolor, sensación de tumefacción y tensión mamaria por edema del tejido conjuntivo intralobulillar) y mastalgia (dolor mamario) cíclica leve o severa. La instalación del dolor puede ser continuo, local y/o difuso en una o ambas mamas. Es la patología benigna más frecuente con esta localización; es bilateral en casi 50% de los casos y el grupo de edad más afectado es el de 30 a 45 años.

Desde el punto de vista anatomopatológico, no existe una característica especial que defina por sí sola a esta patología. Se conforma por alteraciones histológicas benignas donde destacan los quistes, adenosis esclerosante, fibrosis, hiperplasia ductal (papilomatosis) y cambios apocrinos en las células rosadas, que a menudo acompañan a la enfermedad.

Los síntomas principales por los que acude la paciente a consulta son: mastalgia, presencia de nódulos mamaros y mastodinia. El dolor se refiere como cíclico con aparición en la fase premenstrual o media del ciclo, desapareciendo posteriormente con la menstruación. También puede instalarse independientemente de los cambios menstruales. Cuando el dolor se relaciona con los cambios hormonales, responde al tratamiento endocrino y desaparece en la menopausia. El dolor no cíclico se instala en pacientes con promedio de edad alta, no responde al tratamiento hormonal y es de difícil control.

A la exploración mamaria se palpan nódulos únicos o múltiples, dolorosos, que suelen desaparecer en la fase posmenstrual. De no ser así, el rastreo ultrasonográfico, mastográfico y la posterior biopsia por aspiración o escisional son indispensables para obtener un diagnóstico preciso, y se informa, a menudo, fibrosis, en los reportes de patología como un intento por explicar la nodularidad mamaria. Antecedentes de partos previos, empleo de anticonceptivos orales y la terapia hormonal de reemplazo con estrógenos exógenos se asocian a una mayor incidencia de mastalgia y/o mastodinia.

El tratamiento está dirigido al control de los síntomas agudos, a la normalización de la arquitectura del tejido mamario y a descartar un proceso maligno. Aun cuando es menor la edad de aparición de esta enfermedad que la del cáncer, nuestra principal obligación será realizar el diagnóstico diferencial correspondiente.

La terapéutica sugerida para la mastopatía fibroquística incluye: dieta, hormonoterapia y tratamiento con vitaminas. Debe eliminarse de la dieta: café, refrescos de cola, chocolate y té, en un intento por apartar las metilxantinas, que estimulan las alteraciones quísticas y fibrosas del tejido mamario. Igual efecto se observa con nicotina y drogas broncodilatadoras como la teofilina.

El tratamiento con progestágenos es útil en pacientes con deficiencia de la fase progestacional. Se sugiere la administración de 10 mg entre los días 10 al 25 del ciclo menstrual, durante 9 meses. Tiene el inconveniente de provocar sangrados intermenstruales y en cerca de 40% de las pacientes recurren los síntomas una vez concluido el tratamiento. A favor se encuentra la eficacia en 85% de los casos, aunque aún se desconoce el mecanismo de acción directo en el tratamiento de la enfermedad fibroquística, y presenta un pobre efecto en el control del dolor.

El medicamento de elección para el control del dolor cíclico de esta patología es el danazol, un andrógeno que actúa evitando la ovulación e impidiendo la esteroidogénesis ovárica; la dosis terapéutica es de 100 mg a 400 mg diarios, durante 6 meses, pero presenta efectos secundarios indeseables como la androgenización y síntomas vasomotores que limitan su uso en pacientes jóvenes. Estos efectos están relacionados con la dosis administrada.

La bromocriptina es un agonista del receptor de dopamina. Su función en el control de la mastalgia cíclica no está bien esclarecido, pero se sabe que en aproximadamente la mitad de enfermas se encuentra elevado el nivel de prolactina. Se inicia en dosis de 2.5 mg diarios durante los primeros 10 días de tratamiento, y se la incrementa paulatinamente a fin de evitar en lo posible sus efectos secundarios, hasta llegar a administrar dosis de 5 mg, durante 3 semanas o más tiempo según el criterio del médico; el alivio del dolor y de la tensión mamaria se consigue en alrededor de 60% de las pacientes.

El tamoxifeno se indica en pacientes con factores de riesgo aumentados en cuanto al padecimiento de cáncer (quimioprofilaxis), concomitantes a la enfermedad fibroquística. No debe olvidarse, sin embargo, su efecto indeseable a nivel del endometrio. Se administran 20 mg, durante 4 a 6 meses. Es tan eficaz como el danazol en la eliminación del dolor y con menos efectos colaterales.

Los analgésicos-antinflamatorios no esteroides son benéficos mientras dura su efecto, pero no han demostrado mucha eficacia en la terapia de esta patología.

La vitamina E ha sido utilizada de varios años a la fecha en el alivio de los síntomas y para obtener una regresión de las alteraciones fibrosas y quísticas del parénquima mamario. Su mecanismo de acción se deriva de las alteraciones en las gonadotrofinas y se emplea en dosis de 600 UI diariamente, durante 2 a 4 meses.

Por último, la vitamina A sirve para tratar los cambios fibroquísticos a dosis diarias de 150 000 UI, pero en su indicación debe tomarse en cuenta su toxicidad y la presencia de efectos colaterales. El alivio de los síntomas necesita ser corroborado con más estudios.

## **Tumores benignos**

### *Papiloma intraductal*

Este padecimiento refiere, en su mayoría, a lesiones únicas localizadas en el interior de los conductos o de los senos galactóforos. Este tipo de neoplasia benigna en más de 78% de los casos se manifiesta por una secreción serosa o hemática espontánea, unilateral, y por un conducto a través del pezón. En menor porcentaje se palpa una pequeña masa retroareolar que no rebasa los 2 cm, indolora y que no causa alteraciones de la piel supra adyacente. Algunos autores la consideran como factor de riesgo para el ulterior carcinoma, pero en varios casos se observa recurrencia con hiperplasia epitelial.

El diagnóstico se fundamenta en datos clínicos tales como: secreción hemática (causa habitual de secreción por el pezón), tumor pe-

queño retroareolar indoloro, unilateral, y edad de la paciente entre 40 y 50 años. Es importante descartar la ingestión de medicamentos como: anticonceptivos orales, tranquilizantes, anfetaminas y algunos antihipertensivos que pueden provocar secreción a través del pezón, aunque esta última generalmente es bilateral y a través de varios conductos; en estas condiciones es conveniente considerar la cuantificación de prolactina. También podemos auxiliarnos del ultrasonido, la mastografía, la galactografía y la citología de la secreción hemática. Si bien en la mayoría de los casos no requiere de intervención quirúrgica, su sospecha clínica o la presencia de factores de riesgo concomitantes son suficientes para efectuar una resección del conducto afectado y llegar al diagnóstico histológico definitivo. El diagnóstico diferencial es respecto a cáncer, ectasia ductal y proceso inflamatorio. Los papilomas múltiples se presentan con mayor frecuencia en mujeres jóvenes, por lo regular son bilaterales y se relacionan con transformación maligna.

### *Fibroadenoma mamario*

Este el tumor benigno más frecuente. Está constituido por tejido fibroso y glandular, su incidencia es mayor entre los 20 y 35 años de edad y puede ser único, múltiple o bilateral. La presentación clínica se caracteriza por la identificación de un nódulo redondo, bien delimitado, superficial, no adherente a los tejidos adyacentes; su tamaño no sufre alteraciones a lo largo del ciclo menstrual y no es doloroso.

Aparece frecuentemente en el cuadrante superoexterno, con tamaño variable de entre 1 cm y 15 cm; la mayoría se extirpan cuando su tamaño se encuentra entre 2 cm y 4 cm. La apariencia histológica es la de un estroma delicado, celular, fibroblástico, que simula el estroma intralobulillar e incluye espacios glandulares y quísticos revestidos de epitelio.

El diagnóstico presuntivo se hace con los datos clínicos, la ultrasonografía y la biopsia por aspiración; mediante la excisión se obtiene el diagnóstico y el tratamiento definitivos. En caso de fibroadenomas múltiples, es adecuada la excisión de los más representativos y el control de los remanentes a través de biopsia por aspiración y ultrasonido,

siempre y cuando, en decisión compartida con la paciente, se hayan tomado en cuenta los factores de riesgo a fin de normar criterio en su manejo. Estos tumores se han relacionado con cáncer lobulillar in situ.

### *Tumor filoides*

Anteriormente llamado cistosarcoma filoides, esta es una lesión poco frecuente, cuya diferenciación precisa entre tumor benigno y maligno es difícil, pues en 10% de los casos se observan características sugestivas de degeneración sarcomatosa. Está compuesto por proliferación epitelial, estromática y tejido conjuntivo, cuya celularidad es la característica definitiva en esta neoplasia. Se presenta de manera preponderante en mujeres posmenopáusicas, es decir, de 10 a 20 años más tarde que la edad promedio de los fibroadenomas. Clínicamente son neoplasias cuyo tamaño varía de unos pocos centímetros hasta lesiones de gran tamaño lobuladas, que abarcan toda la mama. El tratamiento es quirúrgico, mediante extirpación total del tumor con márgenes amplios de tejido sano, o mastectomía total cuando el tamaño del tumor no permite márgenes seguros con buen resultado cosmético; en 15% a 20% de casos presentan recidivas. No se indica la disección radical de axila de no comprobarse metástasis ganglionares.

Histológicamente el tumor filoides se diferencia de los fibroadenomas por su celularidad, el índice mitótico, pleomorfismo nuclear y un crecimiento excesivo del estroma. Se dividen en lesiones de bajo grado (parecidos a los fibroadenomas) y de alto grado; estos últimos son difíciles de distinguir de los sarcomas de tejidos blandos. El pronóstico depende de la diferenciación histológica del tumor y se catalogan como benignos, limítrofes y malignos.

### *Adenoma*

La incidencia máxima de este tumor es entre los 20 y 30 años de edad y representa algo más de 2% de las enfermedades benignas de la mama. Histológicamente se caracteriza por ser una neoplasia que delimita cla-

ramente el componente epitelial del estroma. Clínicamente se asemeja a los fibroadenomas y su tratamiento es similar. Se distinguen dos grupos característicos: un tipo tubular móvil que aparece en mujeres jóvenes y otro que se presenta durante el embarazo y el puerperio.

### *Lipoma*

Estos tumores están constituidos de tejido adiposo y están encapsulados; por lo general son únicos, asintomáticos, de lento crecimiento y pueden asociarse a elementos vasculares, constituyendo los angioliomas o su contraparte maligna, el liposarcoma. Su tratamiento es la excisión total del tumor con su respectivo estudio histológico. La mastografía y el ultrasonido no proporcionan datos de malignidad.

### *Harmatomas*

Son tumores mamarios individuales, que comúnmente no rebasan los 4 cm de diámetro, de consistencia firme y límites bien definidos. Estas lesiones están compuestas de tejido fibroglandular y tejido graso; generalmente tienen una cápsula delgada, completa o parcial de tejido fibroconectivo. Otra característica que apoya el diagnóstico de harmatoma es la edad promedio de presentación: supera en casi 20 años la presentación de los fibroadenomas. Clínicamente se presenta en mujeres mayores de 40 años como un tumor bien delimitado, de características clínicas benignas. Igualmente la mastografía y el ultrasonido lo refieren como una neoplasia benigna. Su tratamiento es la extirpación total y su riguroso estudio anatomopatológico.

### *Hemangioma*

El término de hemangioma cavernoso (HC) se ha empleado para referirse a un angioma profundo, que es un tumor cutáneo benigno, el cual

prolifera en la dermis interior y en el tejido subcutáneo sin penetración importante en la dermis capilar. Clínicamente se presentan como tumores subcutáneos localizados de consistencia firme, que pueden estar ligeramente elevados y presentar un color azulado, o telangiectasias en la piel suprayacente, o ser lo suficientemente profundos que no alteran el estado de la superficie de la piel. El HC debido a su poca frecuencia hace difícil el diagnóstico, por lo que el examen físico, mastográfico y de ultrasonido no son suficientes, ya que semejan una neoplasia maligna, por lo que se requiere la biopsia excisional para llegar a la certeza diagnóstica. La mayoría de las lesiones de este tipo se detectan con un tamaño de entre 0.3 cm y 7 cm de diámetro, en un rango de edad entre 10 y 76 años.

El tratamiento de elección consiste en la excisión completa del tumor para un riguroso estudio anatomopatológico, para descartar procesos malignos. Los pacientes sometidos a la excisión completa de la lesión quedan libres de enfermedad recidivante. En casos que no se tenga la seguridad de haber extirpado la totalidad de la neoplasia, está indicada la excisión amplia de tejido mamario. El pronóstico posterior a la extirpación quirúrgica del angioma es bueno, y presentan recurrencia aquellos pacientes con lesión parcialmente removida.

Concluyendo, el diagnóstico de HC por medio de la exploración de la mama es incierto, y requiere del apoyo de las técnicas de imagen disponibles para evaluar la lesión. La mayor parte se presenta clínicamente con un tumor benigno, pero el Doppler color complementario a mastografía sugiere neoplasia maligna debido principalmente a la hipervascularidad del tumor. Ninguna técnica imagenológica es concluyente para detectar esta patología; sin embargo, la finalidad es descartar una neoplasia maligna.

Cuando tumores de mama que a la exploración se presenten como benignos, pero en el estudio de ultrasonido Doppler complementario a la mastografía muestren imágenes de hipervascularidad, debemos pensar como posibilidad diagnóstica el hemangioma cavernoso.

## Lesiones con capacidad de malignizarse

La hiperplasia mamaria, al igual que otras con origen en diferentes partes del organismo, se definen como un aumento en la cantidad de células en relación a una membrana basal; por lo tanto, la hiperplasia representa un aumento en la cantidad de células por arriba de la membrana basal y, dado que este número es normalmente de dos, entonces tres o más células por arriba de la membrana basal constituyen una hiperplasia.

Este tipo de hiperplasia puede ser lobulillar o ductal, también llamada papilomatosis, la cual a su vez se divide en hiperplasia ductal o lobulillar sin atipias y riesgo ligeramente aumentado de desarrollar cáncer, o con células atípicas. Este último tipo tiende a parecerse a los patrones histológicos observados en el carcinoma in situ de la glándula mamaria, y con un riesgo elevado para presentar cáncer invasor. En consecuencia debe diferenciarse de la hiperplasia atípica con riesgo aumentado para el desarrollo de carcinoma mamario invasor.

Las lesiones hiperplásicas atípicas del seno tienen características similares a los rasgos anatomopatológicos de los carcinomas in situ o en un grado menor de desarrollo, y se presentan con frecuencia en la mama contralateral de mujeres con cáncer mamario. Su diagnóstico es anatomopatológico, pues clínicamente no tiene una forma particular de presentación. La enfermedad se debe sospechar en pacientes con antecedentes de riesgo para el desarrollo del cáncer de mama o con antecedentes de enfermedades proliferativas benignas.

Debido al riesgo aumentado para presentar cáncer, la vigilancia clínica, mastográfica e intervencionista (biopsia) aunada a una quimioprofilaxis y a la disminución, modificación o eliminación de factores de riesgo, son medidas indispensables para evitar la progresión de la enfermedad.

Las lesiones esclerosantes mastográficamente se visualizan como imágenes sugestivas de carcinoma. Son lesiones menores a 2 cm de diámetro; a la exploración macroscópica y microscópica simulan un cáncer invasor; su aspecto es irregular, blanco-grisáceo y de consistencia dura. Algunos autores lo describen como de forma idéntica al carcinoma escirroso. El tejido que rodea a este tumor presenta diferentes grados de hiperplasia intraductal y adenosis (proliferación

de conductos mamarios terminales, habitualmente con fibrosis). Estudios clínicos los relacionan con un aumento de riesgo significativo para la presencia posterior de una neoplasia invasora. Su tratamiento es quirúrgico.

## **Bibliografía**

- CORTESE, G., J. Itala y S. Provenzano. *Enfermedades de la glándula mamaria. Manejo integral de la patología mamaria benigna y maligna*. 1a ed., Interamericana, Buenos Aires, 2011.
- COTRAN, R., V. Kumar y T. Collins. *Patología estructural y funcional*. 6a ed., McGraw-Hill/Interamericana, Buenos Aires, 2000.
- DISAIA, J. P. y T. W. Creasman. *Oncología ginecológica clínica*. 6a ed., Harcourt, España, 2002.
- HAAGENSEN, C. D. *Enfermedades de la mama*. 3a ed., Editorial Médica Panamericana, Argentina, 1987.
- HÉRNANDEZ, M. G., R. A. Gómez y H. R. Paredes. *Lesiones benignas de la mama*. 1a ed., Editorial Médica Panamericana, Argentina, 2012.
- SECRETARÍA DE SALUD. *Compendio de patología mamaria*. 1a ed., Secretaría de Salud. Dirección General de Salud Reproductiva, México, 2002.

## 53. CÁNCER DE LA GLÁNDULA MAMARIA

*Jorge Ortiz González*<sup>22</sup>

### **Epidemiología**

En mujeres mexicanas, el cáncer de mama es la primera causa de muerte por tumores malignos y representa 24.8% (20 444 casos incidentes) de todos los tumores. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud y con la Dirección General de Epidemiología de México, las tasas de mortalidad se han incrementado sustancialmente en los últimos años, de manera tal que la tasa de mortalidad por cáncer mamario en el mundo es de 12.9, en México es de 9.7 y en el estado de Veracruz es de 15.6 (por cada 100 000 habitantes). En el Instituto Estatal de Oncología Dr. Miguel Dorantes Mesa, de Xalapa, Veracruz, se atiende en promedio a 267 pacientes por año con este diagnóstico. Se predice que en México, para el 2030, aproximadamente 24 386 mujeres serán diagnosticadas con la neoplasia y 9 778 morirán por esta causa.

### **Factores de riesgo**

El riesgo de desarrollar el cáncer de mama a lo largo de la vida de una mujer es de 12.7% (1 de cada 8 mujeres). La disminución en la preva-

---

<sup>22</sup> Jorge Ortiz González es cirujano oncólogo (certificado), profesor de la Facultad de Medicina-Xalapa, de la Universidad Veracruzana y está adscrito al Centro Estatal de Cancerología Dr. Miguel Dorantes Mesa, SESVER.

lencia de los factores de riesgo implicados en la patogenia del cáncer de la glándula mamaria puede tener un impacto significativo en la disminución de la morbimortalidad. Por cada 144 mujeres con cáncer mamario hay un varón con la enfermedad, y sólo en 30% de los pacientes se pueden identificar factores de riesgo. El género, la edad y la historia familiar son los tres factores de riesgo más importantes en el cáncer mamario. Los factores pueden ser clasificados en: *a*) biológicos (sexo femenino, edad, historia personal o familiar de cáncer de mama, antecedente de cáncer lobulillar, hiperplasia ductal atípica, imagen radial o estrellada, brecha estrogénica de 40 años o más, densidad mamaria, portador de genes *BCRA 1* y *2*); *b*) iatrogénicos (exposición a radiación ionizante en el tórax *in útero* o en la adolescencia); *c*) de la historia reproductiva (nuligesta, primer embarazo a término después de los 30 años y terapia hormonal por más de 5 años) y; *d*) factores asociados al estilo de vida (alimentación, obesidad, sedentarismo y toxicomanías), los cuales son los únicos factores que son modificables y pueden disminuir el riesgo. Es indispensable personalizar el riesgo en cada caso, para generar estrategias de reducción de riesgo (quimioprevención, cirugía profiláctica) y para mejorar las oportunidades de detección temprana.

## Tamizaje

El objetivo del cribado en cáncer de mama es localizar la neoplasia antes de que desarrolle el potencial para diseminarse. Tratar un cáncer de menor tamaño significa, para el paciente, un procedimiento quirúrgico menos invasivo y también menor necesidad de un tratamiento sistémico agresivo como la quimioterapia. Las estrategias para la detección oportuna del cáncer de mama incluyen la autoexploración, el examen clínico y la mastografía. La Norma Oficial Mexicana -041-SSA2-2011 establece que las mujeres aparentemente sanas de 40 (> 50 en Europa) a 69 años de edad deben practicarse una mastografía cada dos años, autoexploración a partir de los 20 años de edad y el examen clínico de las mamas debe ser realizado anualmente a cada mujer mayor de 25 años que asista a las unidades de salud. La mastografía disminuye

relativamente la mortalidad en 28%-45%, como lo muestra el estudio sueco aleatorizado controlado de dos condados.

## Patología

El cáncer de mama es un grupo heterogéneo de tumores epiteliales que varían de acuerdo a su potencial biológico. La mayoría de los tumores son adenocarcinomas y se originan en la unidad ducto-lobulillar terminal. Para que a un tumor se le asigne un tipo histológico específico deben manifestarse en él al menos 90% de las características propias de ese tipo de cáncer. Los tipos histológicos de cáncer de mama invasor que se encuentran con mayor frecuencia son el carcinoma ductal infiltrante (85%) y el carcinoma lobulillar infiltrante (5-10%). La mayor parte de los tumores invasores se asocian a un componente *in situ* que comparte las mismas anomalías genéticas y el mismo inmunofenotipo que el componente invasor. Se pueden identificar subgrupos de tumores variantes del carcinoma ductal invasor que ofrecen un pronóstico más favorable: carcinoma tubular, mucinoso (coloide), cribiforme, secretor, papilar, medular y adenoideo quístico. Los carcinomas metaplásico, micropapilar y lobulillar pleomórfico son considerados de peor pronóstico. Los tumores invasores como el carcinoma, con diferenciación endócrina, y el apócrino tienen un comportamiento clínico semejante a los cánceres con patrón específico. Entre los tumores de mama invasores raros se pueden considerar: carcinoma con células gigantes similar al osteoclasto, carcinoma con rasgos de coriocarcinoma, carcinomas ricos en lípidos y ricos en glucógeno y el cistoadenocarcinoma mucinoso, el cual fue descubierto recientemente y es morfológicamente indiferenciable del cistoadenocarcinoma ovárico o pancreático.

## Cuadro clínico

La forma más frecuente de presentación clínica es el nódulo mamario, que hace que la mujer busque un tratamiento. El cuadrante mamario

afectado con mayor frecuencia es el superior externo. En México, el tamaño promedio de los nódulos mamarios al diagnóstico es de 6 cm y corresponde al menos con la etapa clínica (EC III). El abanico de presentación de las neoplasias mamarias puede variar entre las lesiones no palpables (detectadas por imagen), el nódulo mamario palpable, el cáncer localmente avanzado (EC III) y la enfermedad metastásica a distancia. Las características clínicas típicas de malignidad son: un nódulo pétreo de bordes irregulares (puede estar fijo o no al tejido subyacente), retracción cutánea, piel de naranja y/o ulceración, lesiones eczematosas del complejo areola-pezones, lesión cutánea indurada difusa de bordes erisipeloides, descarga serohemática espontánea por el pezón, etc. La presencia y características de las adenopatías axilares (móvil, fija o en conglomerado) varían en función del tamaño del tumor y de la agresividad biológica del tumor, de manera tal que la posibilidad de encontrar metástasis en los ganglios axilares en un tumor mayor de 4 cm es de 64%. El número de ganglios linfáticos (GL) axilares positivos (+) o con metástasis se correlaciona con la supervivencia (sv) a 5 años. Los pacientes con ganglios negativos tienen una sv a 5 años de 72%, con 1 GL (+) de 63%; con 11 GL (+) la sv es de 29%. Los pacientes en EC III cursan con GL (+) en el hueco supraclavicular ipsilateral por diseminación regional de la enfermedad a través del conducto torácico. La diseminación metastásica a distancia a órganos blanco como hígado, pulmón o huesos puede ser asintomática o manifestarse como hepatomegalia, hepatalgia, ictericia, disnea, tos, hemoptisis, dolor óseo, etc. El complejo de manifestaciones clínicas sistémicas inespecíficas como astenia, adinamia, anorexia, pérdida de peso, movilización proteica muscular e inmunosupresión son producto de la liberación de citoquinas como el factor de necrosis tumoral.

### **Exploración física**

El autoexamen mamario y la mastografía son los métodos por excelencia para la detección temprana de la enfermedad; sin embargo, hasta 15% de los cánceres de mama que son palpados en el examen clínico no

pueden ser visualizados por mastografía. El examen clínico mamario (ECM) sistemático realizado por el personal de salud puede tener una sensibilidad de hasta 69% y especificidad de 94% y, como estrategia de detección, por sí solo puede disminuir la mortalidad del cáncer de mama en un 29%; no obstante, los estudios aleatorizados que comparan el ECM sistemático y la mastografía no encuentran superioridad en alguno de estos métodos, probablemente por deficiencias metodológicas. La sensibilidad de los métodos combinados es mayor que la mastografía sola. Desde el punto de vista de la metodología propedéutica, la exploración se inicia desde la inspección buscando asimetrías, cambios en la forma y en el volumen mamario, así como cambios en las superficies cutáneas. El método MammaCare incluye la técnica con patrón de bandas verticales y debe ser practicada con minuciosidad, con la yema de los tres dedos centrales, variando la presión de palpación en tres niveles (superficial, moderado y profundo) y en movimiento circular. La mayor sensibilidad se alcanza cuando la exploración física dura entre 5 y 10 minutos para ambos lados. Los componentes del método MammaCare han sido validados en investigaciones independientes. Se debe incluir la exploración de regiones linfoportadoras (axilares y supraclaviculares) y del complejo areola-pezones.

### **Clasificación TNM (clínico)**

La American Joint Committee on Cancer (AJCC) estableció la clasificación TNM, la cual está basada en hallazgos clínicos correspondientes al tamaño del tumor mamario (T), a las características y localización de los ganglios linfáticos regionales (N) y a la presencia o ausencia de metástasis a distancia. La última modificación a la clasificación TNM se llevó a cabo en el 2010 y se describe como sigue:

Tumor primario:

TX. No se puede evaluar el tumor primario

T0. No existe prueba de tumor primario

Tis. Carcinoma *in situ*

Tis (CDIS). Carcinoma ductal *in situ*

Tis (CLIS). Carcinoma lobulillar *in situ*

Tis (Paget). Enfermedad de Paget que no está relacionada con el carcinoma invasor o carcinoma *in situ*.

T1. El tumor mide  $\leq 20$  mm en su mayor dimensión

T1mi. El tumor mide  $\leq 1$  mm en su mayor dimensión

T1a. El tumor mide  $> 1$  mm, pero  $\leq 5$  mm en su mayor dimensión

T1b. El tumor mide  $> 5$  mm, pero  $\leq 10$  mm en su mayor dimensión

T1c. El tumor mide  $> 10$  mm, pero  $\leq 20$  mm en su mayor dimensión

T2. El tumor mide  $> 20$  mm, pero  $\leq 50$  mm en su mayor dimensión

T3. El tumor mide  $> 50$  mm en su mayor dimensión

T4. El tumor mide cualquier tamaño con extensión directa a la pared pectoral o la piel (ulceración o nódulos cutáneos)

T4a. Extensión a la pared torácica

T4b. Ulceración de la piel o nódulos satélites ipsolaterales o edema (incluida la piel de naranja), la cual no satisface el criterio de carcinoma inflamatorio

T4c. Ambos, T4a y T4b

T4d. Carcinoma inflamatorio

N. Ganglios linfáticos regionales:

NX. No se puede evaluar el ganglio linfático regional (por ejemplo, se extirpó previamente)

N0. Sin ganglios linfáticos regionales palpables

N1. Metástasis palpables a uno o varios ganglios linfáticos homolaterales axilares móviles

N2. Metástasis a ganglio(s) axilares homolaterales fijos entre sí o a otras estructuras, o detectados clínicamente en la cadena mamaria interna homolateral en ausencia de metástasis axilares palpables

N2a. Metástasis en ganglio(s) axilares fijos entre sí o a otras estructuras

N2b. Metástasis clínicamente aparentes en la cadena mamaria interna sin evidencia clínica de metástasis axilares.

N3. Metástasis a ganglio(s) linfáticos infraclaviculares homolaterales o a ganglios clínicamente aparentes de la cadena mamaria interna homolateral y en presencia de ganglio(s) axilares palpables o metástasis a ganglio(s) de la región supraclavicular homolateral con o sin ganglios.

N3a. Metástasis a ganglio(s) infraclavicular homolateral y ganglio(s) axilares

N3b. Metástasis a ganglio(s) de la mamaria interna y axilares homolaterales

N3c. Metástasis a ganglio(s) supraclaviculares homolaterales

Metástasis a distancia:

MX. No evaluable

M0. Sin metástasis a distancia

M1. Con metástasis a distancia

## Estadificación

De acuerdo con los hallazgos obtenidos en la clasificación T, N, M, se determina la etapa clínica (EC) de la enfermedad de la siguiente manera:

EC0: Tis, N0, M0

EC IA: T1 o T1mi, N0, M0

EC IB: T0, N1mi,<sup>23</sup> M0

T1 o T1mi, N1mi, M0

EC IIA: T0, N1, M0

T1 o T1mi, N1mi, M0

T2, N0, M0

EC IIB: T2, N1, M0

T3, N0, M0

EC IIIA: T0, N2, M0

T1 o T1mi, N2, M0

---

<sup>23</sup> Descripción patológica de micrometástasis (mayor a 0.2 mm y no mayor a 2 mm).

T2, N2, M0  
T3, N1, M0  
T3, N2, M0  
EC IIIB: T4, N0, M0  
T4, N1, M0  
T4, N2, M0  
EC IIIC: Cualquier T, N3, M0  
EC IV: Cualquier T, cualquier N, M1

## Imagen

Mastografía. Es el único método de imagen que en protocolos aleatorizados ha demostrado disminuir la mortalidad y ha sido la piedra angular en la imagen del cáncer de mama en las últimas cuatro décadas; sin embargo, es posible que la mastografía bidimensional sea desplazada de este lugar primordial en décadas posteriores. Se deben obtener las proyecciones céfalo caudal y medio lateral oblicua. El estudio puede usarse en dos escenarios distintos: *a*) en pacientes asintomáticas se denomina mastografía de tamizaje (*screening*) y *b*) en pacientes con cuadro clínico sospechoso de tumor mamario maligno, mastografía diagnóstica. La mastografía diagnóstica se puede realizar a cualquier edad, cuando hay datos clínicos altamente sugestivos de malignidad. Con el objeto de homogeneizar los reportes mastográficos, el Colegio Americano de Radiología creó la clasificación BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System), que incluye seis categorías:

0. Se requiere evaluación con imágenes mastográficas adicionales u otros estudios como ultrasonido mamario y resonancia magnética nuclear, así como la comparación con estudios previos (existe 13% de posibilidad de malignidad)
1. Estudio con hallazgos negativos. Se recomienda mastografía bianual a partir de los 40 años de edad
2. Hallazgos benignos. Se recomienda mastografía bianual a partir de los 40 años de edad

3. Hallazgos probablemente benignos. Requiere seguimiento mastográfico a los 6 meses. La posibilidad de malignidad es menor de 2 por ciento
4. Hallazgos sospechosos de malignidad. Es indicativo de biopsia
  - 4a Baja sospecha
  - 4b Sospecha moderada
  - 4c Alta sospecha
6. Típicamente maligno. Es indicativo de biopsia
7. Ya tiene diagnóstico histológico de malignidad. Está en espera de tratamiento definitivo

Ultrasonido (USG) mamario. Es el complemento de la mastografía diagnóstica; es operador dependiente y se usa para caracterizar los nódulos (sólidos o líquidos); se indica en pacientes menores de 35 años, con signos y síntomas de patología mamaria. El USG se usa como guía de procedimientos invasivos como aspiración de quistes, biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF), marcajes, radiofrecuencia, etc. Es el método inicial en la paciente embarazada con sospecha de tumor maligno mamario.

Resonancia magnética nuclear (RMN) contrastada. La RMN con gadolinio tiene una alta sensibilidad, pero una especificidad de 67% (el tejido mamario normal y la condición fibroquística pueden dar falsos positivos ya que pueden reforzar con el medio de contraste). Otras limitaciones son la evaluación de tumores menores de 3 mm, en el carcinoma in situ y lobulillar. Está indicada principalmente en mamas densas, en el seguimiento de pacientes reconstruidas con implantes mamarios, en la búsqueda del tumor oculto con metástasis axilares y en los casos de cáncer de mama familiar. Tiene mayor sensibilidad que la mastografía para evaluar la multicentricidad, multifocalidad y enfermedad contralateral. Otros usos comunes son el monitoreo de la quimioterapia neoadyuvante y la evaluación de lesiones mamográficas que no se correlacionan con el ultrasonido y estereotaxia.

Tomografía por emisión de positrones-fluorodesoxiglucosa (FDG-PET). Es un estudio funcional con una sensibilidad limitada en tumores menores de 1 cm de diámetro. No es posible su uso sistemático, ya que es poco asequible por su alto costo. Se ha utilizado para la detección

de recurrencias, metástasis a distancia, evaluación de la respuesta al tratamiento sistémico, evaluación de metástasis óseas cuando el gammagrama no es concluyente, etc. La mastografía por emisión de positrones (PEM) tiene una alta resolución espacial y permite el diagnóstico de lesiones menores de 2 mm de diámetro. Es posible efectuar biopsias guiadas de lesiones observadas sólo por este método.

## Biopsias

La correlación histológica es un principio oncológico de las neoplasias mamarias que marca la pauta del tratamiento. Las biopsias son benignas en 70%-80% de los casos. Para la obtención de tejido representativo para estudio patológico pueden utilizarse los siguientes métodos: *a)* BAAF, tiene una sensibilidad de 78% y se indica sólo en tejidos como ganglios linfáticos o tumor mamario quístico. La BAAF tiene la desventaja de que debe ser evaluada por un citopatólogo con experiencia; *b)* biopsia con aguja de corte o biopsia tru-cut es el procedimiento estándar para el diagnóstico de malignidad del nódulo mamario sólido, y tiene la ventaja de que la muestra es suficiente para realizar las pruebas de inmunohistoquímica (receptores estrogénicos, receptores de progesterona y Her2 neu) indispensables en todas las pacientes con cáncer de mama; *c)* la biopsia incisional es tomar una muestra del tumor mediante una "incisión" con bisturí frío, suficiente para realizar diagnóstico histológico y pruebas de inmunohistoquímica (IHQ); habitualmente se utiliza cuando la biopsia tru-cut es discordante con los hallazgos clínico-radiológicos o no concluyente; *d)* la biopsia escisional se refiere a la extirpación quirúrgica marginal de todo el nódulo sospechoso y su uso debe estar limitado a situaciones especiales en las cuales el diagnóstico de la biopsia incisional no sea concluyente y en diagnósticos como hiperplasia atípica, neoplasia lobulillar, cicatriz radial, adenosis esclerosante y en los papilomas mamarios; *e)* la biopsia previo marcaje se realiza en caso de nódulos mamarios no palpables sólo identificables por estudios de imagen. Se requiere de la experiencia de un radiólogo intervencionista para marcar la lesión sospechosa.

## Biología molecular

El cáncer, en su origen, es una entidad genética y puede ser mejor entendido mediante el estudio de sus alteraciones en el DNA. En cuanto a casos de cáncer de mama, 90% ocurre de manera esporádica (alteraciones somáticas) y 10% cursa con mutaciones germinales. El cáncer de mama familiar representa cerca de 10%-20% de todos los casos, y aproximadamente la mitad son atribuidos a genes desconocidos y/o susceptibilidad poligénica. La presencia de mutaciones en los genes BRCA 1 y BRCA 2 confieren un riesgo relativo para cáncer de mama de 10 a 30 veces, que puede resultar en 60%-85% de riesgo de desarrollar la neoplasia a lo largo de la vida.

Perou y Sorlie clasificaron el cáncer de mama en subtipos (“retratos moleculares”): Luminal (A o B), Her2 y basaloide, utilizando en el patrón de expresión genética de los receptores estrogénicos [RE], de progesterona [RP], Her2-neu y queratinas basales. Como resultado de esta clasificación, y con el objeto de disminuir la distancia a la medicina personalizada, los protocolos clínicos actuales están siendo dirigidos a validar los abordajes terapéuticos basados en estos fenotipos moleculares.

Las firmas genómicas son una alternativa de precisión diagnóstica útil solamente en un grupo de pacientes seleccionados. El valor potencial de las firmas pronósticas como Mammaprint (perfil de 70 genes para evaluar el riesgo de metástasis), Rotterdam (76 genes) o Genomic Grade Index aún no se ha definido claramente, pero enfatizan el papel del perfil de expresión génica. Las firmas genómicas predictivas como Oncotype DX (21 genes) estiman la posibilidad de recurrencia a 10 años del diagnóstico inicial y ayuda a determinar a los pacientes que se verán beneficiados con tamoxifeno (antiestrógeno) y a aquellos que no se benefician de la terapia antiestrogénica, pero probablemente sí de la quimioterapia. En estudios fármaco-económicos, en países desarrollados, se ha mostrado que Oncotype DX es costo-efectiva.

Algunas proteínas clave y sus vías (señalización de estrógenos, vía del receptor de tirosina-cinasa, receptor del Her2, factor de crecimiento semejante a la insulina 1R, vías de la fosfatidil inositol 3 cinasa y Ras) han emergido como controladores críticos del desarrollo y crecimiento

maligno, y en la actualidad se han convertido en blancos terapéuticos potenciales.

La “memoria celular”, que mantiene estable la identidad y fenotipo sin modificación a través de generaciones, está codificada en el epigenoma; éste puede ser alterado por fármacos. Estudios preclínicos muestran que el inhibidor de la histona-desacetilasa podría tener efectos promisorios contra las células malignas de la glándula mamaria.

### **Estudios de extensión de la enfermedad**

La evaluación de un paciente con cáncer de mama debe incluir una historia clínica dirigida completa, contar con mastografía en dos proyecciones, ultrasonido complementario, estadificación TNM, correlación histológica, exámenes de laboratorio generales y radiografía posteroanterior de tórax. En los pacientes de 40 años o más con indicación quirúrgica se requiere de una valoración de riesgo cardiovascular. En caso de identificar un cáncer > 5 cm, se investigarán sistemáticamente metástasis pulmonares, óseas y hepáticas mediante la solicitud de radiografía de tórax, gammagrafía ósea y ultrasonido hepático respectivamente.

### **Unidad Funcional Oncológica (UFO)**

En países del primer mundo, la atención del paciente con cáncer de mama en unidades médicas multidisciplinarias es el estándar de atención. La UFO es un modelo sanitario organizativo basado en la multidisciplinaria; corresponde a un órgano de gestión y prestación de servicios de naturaleza transversal (transdisciplinario), donde diversos especialistas en oncología (cuerpo colegiado) comparten lugar y tiempo para diseñar, frente al paciente y desde la primera visita, la mejor estrategia diagnóstica y terapéutica para llevarse a cabo en ese enfermo en particular. Las ventajas del modelo de UFO frente al modelo convencional en cáncer mamario son: una mejor práctica clínica y calidad de

los tratamientos oncológicos, la disminución del tiempo para el inicio del primer tratamiento oncológico, la disminución de costes y, en algunos protocolos, un impacto favorable en la supervivencia. En el estudio de Gabel *et al.*, se disminuyó de manera significativa el tiempo entre el diagnóstico y el tratamiento de 42.4 a 26.9 días ( $p = 0.0008$ ). En ausencia de un equipo multidisciplinario, el tiempo que tarda el paciente con cáncer del tórax en ser diagnosticado y en recibir el primer tratamiento oncológico puede ser de casi 7 meses (68-203 días), ya que múltiples factores y procesos hospitalarios intervienen de manera compleja en la atención asistencial, tales como: retardo en la obtención de estudios de imagen, falsos negativos en las biopsias, comorbilidades, espera prolongada para la consulta oncológica y los estudios de laboratorio, etc. Aún son necesarios estudios aleatorizados fase III para evaluar el impacto del cambio organizacional en los indicadores clínico-oncológicos.

### **Tratamiento de los tumores tempranos (EC I-II, excepto T3 N0 M0)**

Los diversos tratamientos en cáncer de mama han evolucionado desde el máximo tolerable hasta el mínimo tratamiento eficaz, como lo demuestran los protocolos Milan I y NSABP B-06, en los que no hay diferencia en supervivencia global ( $p > 0.05$ ) cuando se compara la mastectomía radical con el procedimiento conservador. El procedimiento conservador convencional se indica en tumores con tamaño igual o  $< 3$  cm, e incluye la escisión de la lesión mamaria con margen de 1 cm de tejido sano, con o sin linfadenectomía de los niveles axilares I y II de Berg (depende del resultado histopatológico del ganglio centinela o de la presencia de ganglios axilares palpables), seguido de quimioterapia con base de antracíclicos (de acuerdo a factores pronósticos) y, posteriormente, radioterapia. El estudio aleatorizado Milan III señala que la radioterapia es una condición *sine qua non* del procedimiento conservador, ya que disminuye la recurrencia local de 8.8% a 0.3% ( $p = 0.001$ ). El grupo de Veronesi *et al.* obtuvo supervivencias a 5 años de 97.4%, y recurrencia local de 3.6%, con el uso del equipo de radioterapia intraoperatoria con electrones (ELIOT). Los tumores de 3-5 cm de

diámetro pueden ser incluidos en protocolos de quimioterapia neoadyuvante para tumores tempranos. Cuando los pacientes tienen tumores con resultado de Her2 (+++) se agrega trastuzumab al tratamiento, ya que mejora la supervivencia global. Los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMS), como el tamoxifeno, están indicados por 5 años cuando los RE son positivos en la inmunohistoquímica.

La biopsia del ganglio centinela es una técnica que se indica esencialmente en pacientes sin ganglios palpables en la axila (axila negativa) y menores de 4 cm. Mediante la inyección periareolar de un colorante (azul patente) y/o un radiocoloide (Renio), se localiza el primer relevo ganglionar, asumiendo que, si este último está libre de tumor, el resto de los ganglios también lo están. La conducta habitual es realizar disección axilar complementaria si alguno de los ganglios centinela tiene macrometástasis; sin embargo, actualmente esta conducta es controversial debido a los resultados en supervivencia y recurrencia del protocolo ACOSOG Z-0011, el cual sugiere que en los pacientes con menos de 3 ganglios centinela metastásicos se puede prescindir de la disección axilar complementaria. La recurrencia en etapas tempranas del cáncer de mama es de 6% con GL (-) y de 11% con GL (+), y disminuye a 4% cuando son tratados con mastectomía radical modificada.

### **Tratamiento de los tumores localmente avanzados (T3 N0 M0 y EC III)**

En México, aproximadamente 70% de todos los casos de cáncer de mama pertenece a este grupo de pacientes; tiene una supervivencia a 5 años de 63%, con tratamiento multimodal. El ensayo clínico NSABP B-18 aleatorizó 193 pacientes con T3 (13%) en dos brazos de tratamiento: el primero recibió 4 ciclos de antracíclicos y posteriormente mastectomía radical modificada (MRM) y el segundo grupo primero recibió MRM y después quimioterapia adyuvante. No hubo diferencia significativa en la supervivencia global (69%) o en la recurrencia local (7.6%), a 9 años de seguimiento entre los grupos ( $p = 0.8$ ).

El tratamiento de los tumores localmente avanzados debe ser individualizado, aunque habitualmente debe incluir quimioterapia de

inducción, cirugía, radioterapia y, eventualmente, hormonoterapia. El tratamiento inicial que indica el equipo multidisciplinario del autor para los tumores mayores de 5 cm es la quimioterapia (6-8 ciclos), ya que contrarresta los efectos sistémicos de la enfermedad (tratamiento de las micrometástasis); se puede evaluar la respuesta de la quimioterapia *in vivo* y se puede seleccionar un grupo de pacientes susceptibles de un procedimiento conservador del órgano y para protocolos de biopsia de ganglio centinela. El principal factor pronóstico es el estatus de los ganglios regionales; en pacientes con GL (-), el principal factor es el tamaño tumoral. Otros factores importantes son el inmunofenotipo y la respuesta a la quimioterapia. Después de la quimioterapia, se evalúa la respuesta clínica; si esta es completa o parcial, se continuará con MRM o procedimiento conservador; si la respuesta clínica es estable, se continuará con MRM o radioterapia, según la resecabilidad del tumor; dependiendo de la respuesta a la radioterapia se indicará cirugía o quimioterapia de segunda línea.

Las indicaciones de radioterapia a la pared torácica son: tumor mayor de 5 cm, T4, GL (+), multicentricidad, alto grado (G3) y ruptura capsular ganglionar. La radioterapia a hueco axilar y supraclavicular se indica cuando el tumor mide > 5 cm y con 4 o más GL (+). El uso de hormonoterapia y trastuzumab dependen del inmunofenotipo tumoral. En la actualidad se debe ofrecer la cirugía reconstructiva inmediata o diferida a todas las pacientes sometidas a cirugía mamaria.

El carcinoma inflamatorio representa una de las entidades más agresivas de la glándula mamaria; su incidencia es de 1% a 5% de los casos y la supervivencia promedio es menor a 2 años. El tratamiento recomendado es la quimioterapia preoperatoria de al menos 6 ciclos. Se contraindica la biopsia del ganglio centinela y la mastectomía conservadora de piel para reconstrucción. Todas las pacientes sometidas a MRM deberán someterse a radioterapia adyuvante. Cuando se identifica enfermedad a distancia (metástasis) en el diagnóstico inicial, el tratamiento se limita al terreno paliativo. La hormonoterapia y el trastuzumab se indican de acuerdo a los resultados de inmunohistoquímica.

## **Tratamiento de la enfermedad metastásica (EC IV)**

Al diagnóstico, 10% de los pacientes con cáncer mamario tiene metástasis a distancia y el objetivo del tratamiento es paliar los síntomas y mejorar la calidad de vida. Para fines operativos del tratamiento, la enfermedad se divide en bajo riesgo (RE positivos, periodo libre de enfermedad mayor de dos años y actividad metastásica limitada a los tejidos blandos y hueso) y alto riesgo (RE negativos, periodo libre de enfermedad menor de dos años, actividad metastásica extensa y afectación visceral). Los pacientes de bajo riesgo son tratados con SERMS y los de alto riesgo con drogas citotóxicas con o sin terapias biológicas. La supervivencia a 5 años es de 18 por ciento.

## **Recurrencia**

La recurrencia o reaparición de la enfermedad maligna de la glándula mamaria es un marcador de pronóstico adverso y afecta negativamente la supervivencia global. Dentro de los factores asociados para la recurrencia de esta patología se han reportado: selección inadecuada de candidatos al tratamiento conservador, edad menor de 35 años, fenotipo del tumor (Her-2 Neu, triple negativo), estatus de los ganglios, tamaño del tumor, permeación vascular-linfática, falta de sobreimpresión de radioterapia al lecho en menores de 35 años, calcificaciones malignas residuales en mastografía, márgenes positivos, componente intraductal extenso con margen positivo, invasión linfática, invasión vascular y tasa de proliferación elevada. La recurrencia se presenta con mayor frecuencia en los primeros 5 años después del diagnóstico. La conducta del clínico ante una recurrencia está encaminada a determinar si la recurrencia es sólo local o se encuentra diseminada en otros órganos. Se deben solicitar estudios de extensión basados en la sintomatología y en los órganos blanco: pulmón, hígado y hueso. Las recurrencias tempranas (periodo libre de enfermedad menor de dos años) son probablemente el reflejo de la agresividad biológica del tumor y es más probable que se trate de una enferme-

dad diseminada; en estos casos se prefiere el tratamiento sistémico a base de taxanos. En recurrencias locales, después de tratamiento conservador, la mastectomía de salvamento es la primera opción terapéutica; después de MRM se evalúa desde una resección local amplia, hasta la resección de la pared torácica. La recurrencia loco-regional es predictiva de enfermedad sistémica. La sobrevida de pacientes con recurrencia después de procedimiento conservador es de 83% y, después de mastectomía, es de 38 por ciento.

## Seguimiento

Se recomienda la valoración clínica trimestral los dos primeros años; semestral, del tercer al quinto año y, posteriormente, anual. Se solicitará una mastografía anual. De acuerdo con los hallazgos clínicos, se solicitarán estudios paraclínicos intencionados.

## Bibliografía

- BARTON, M. B., R. Harris y S. W. Fletcher. "Does This Patient Have Breast Cancer? The Screening Clinical Breast Examination: Should It Be Done? How?" *JAMA*. 282 (13), 1999, pp. 1270-1280.
- BASE DE DATOS GLOBOCAN. Organización Mundial de la Salud, 2012, disponible en: <http://globocan.iarc.fr>.
- CÁRDENAS, S. J., R. E. Bargalló, V. A. Erazo *et al.* *Consenso mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario*. 5a revisión, Elsevier, Colima, 2013.
- DAWOOD, S., S. D. Merajver, P. Viens *et al.* "International Expert Panel on Inflammatory Breast Cancer: Consensus Statement for Standardized Diagnosis and Treatment", *Ann Oncol*. 22, 2011, pp. 515-523.
- GUCALP, A., G. P. Gupta, M. L. Pilewskie, E. J. Sutton y L. Norton. "Advances in Managing Breast Cancer: A Clinical Update", *Prime Rep*. 6, 2014, p. 66.
- JUSTO, N., N. Wilking, B. Jonsson, S. Luciani y E. Cazap. "A Review of Breast Cancer Care and Outcomes in Latin America", *The Oncologist*. 18, 2013, pp. 248-256.

- MADEJ-CZERWONKA, B. T. "Standards in Breast Surgery-Breast Units-future and Necessity", *Contemp Oncol.* 18 (4), 2014, pp. 227-229.
- MURAWA, P., D. Murawa, B. Adamczyk y K. Polom. "Breast Cancer: Actual Methods of Treatment and Future Trends", *Rep Pract Oncol Radiother.* 19 (3), 2014, pp. 165-172.
- NORMA OFICIAL MEXICANA -041-SSA2-2011, para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama. Gobierno Federal, Secretaría de Salud. *Diario Oficial de la Federación.* 9 de junio de 2011.
- ORTIZ-GONZÁLEZ, J., F. Quistian-Navarrete, L. Muñoz-Cortés y H. Suárez-Díaz. *Impacto de las Unidades Funcionales de cáncer de la mujer en un hospital oncológico no descentralizado.* XXXI Reunión Anual Médica del Instituto Nacional de Cancerología (INCan Mex.), Monterrey, 6-8 de febrero de 2014.
- PEROU, C. M., T. Sorlie, M. B. Eisen *et al.* "Molecular Portraits of Human Breast Tumours", *Nature.* 406 (6797), 2000, p. 747.
- SHAH, R., K. Rosso y S. D. Nathanson. "Pathogenesis, Prevention, Diagnosis and Treatment of Breast Cancer", *World J Clin Oncol.* 5 (3), 2014, pp. 283-298.
- TABAR, L., B. Vitak, H. H. Chen *et al.* "Beyond Randomized Controlled Trials: Organized Mammographic Screening Substantially Reduces Breast Carcinoma Mortality", *Cancer.* 91 (9), 2001, p. 1724.
- UNTCH, M., G. E. Konecny, S. Paepke y G. von Minckwitz. "Current and Future Role of Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer", *Breast.* 23 (5), 2014, pp. 526-537.
- ZHOU, Q., P. G. Shaw y N. E. Davidson. "Inhibition of Histone Deacetylase Suppresses EGF Signaling Pathways by Destabilizing EGFR Mrna in ER-Negative Human Breast Cáncer Cells", *Breast Cancer Res Treat.* 117 (2), 2009, p. 443.

## 54. CÁNCER EN EL EMBARAZO

En la república mexicana, durante el periodo 1995-1999 la tendencia en el número de casos capturados en el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM) se incrementó en 27.2%, y las defunciones registradas por el Sistema Epidemiológico y Estadístico lo hicieron en 11.3%. Por otra parte, de las 28016 muertes reportadas en el año de 1999 por cáncer en el sexo femenino, la neoplasia del cuello del útero (CaCu) ocupó el primer lugar con 4590 defunciones, seguido del cáncer (Ca) de la glándula mamaria con 3425 defunciones; el Ca de ovario se ubicó en el séptimo sitio con 1153 casos y el Ca del cuerpo del útero ocupó el lugar 17, aportando 384 casos.

La mayoría de los autores coinciden en que el cáncer en el embarazo sucede durante la gestación o un año después de la resolución de la misma. Los tumores malignos que con mayor frecuencia se relacionan con este periodo, en orden de frecuencia, son: cuello uterino, glándula mamaria, linfomas, melanoma, cáncer de ovario, colorrectal y leucemias. La incidencia de esta asociación se estima en tasas de uno por 1000 o uno por cada 1500 nacidos vivos.

Aunque el cáncer en México es la primera causa de muerte en la mujer en edad reproductiva, por fortuna es una causa rara de fallecimiento materno; sin embargo, en los últimos años se menciona un incremento de enfermedades oncológicas ocurridas durante el embarazo, debido a la tendencia reciente de retrasar la maternidad hasta la cuarta década de la vida, cuando la incidencia de algunas neoplasias aumenta. Esta relación catastrófica para la mujer y su familia dificulta

al equipo médico multidisciplinario (ginecólogo, oncólogo, perinatólogo, etc.) la elección del tratamiento: quirúrgico, quimioterapia, radioterapia o la combinación de éstos.

Esta complicación del embarazo, si bien es poco común y no prevista, impacta de manera devastadora el estado físico de la paciente y conlleva el dilema de establecer la terapéutica más apropiada para la madre sin afectar al producto, amén de la consideración de situaciones éticas, culturales, religiosas y, lo más importante, el deseo de la madre de continuar con la gestación después de ser informada de los beneficios y riesgos potenciales del tratamiento, así como su repercusión en su futuro hijo.

La decisión de instaurar el tratamiento antineoplásico es fácil cuando se trata de un embarazo no deseado menor a 20 semanas de gestación, pues el aborto terapéutico resuelve el problema; pero se dificulta cuando se decide continuar con la gestación o en embarazos no deseados mayores a 20 semanas, en cuyos casos no es recomendable la interrupción y, por consiguiente, se pueden enfrentar problemas derivados del retraso en la instauración del tratamiento o por las consecuencias de la terapéutica seleccionada.

El estado prematuro del producto es el principal riesgo. El desarrollo del síndrome de distrés respiratorio (SDR) es una consecuencia frecuente en el manejo de estas pacientes. El SDR se incrementa en casi 87% en las 25-27 semanas de gestación, en comparación con el 12% a las 34-35 semanas. Igualmente el porcentaje de complicaciones tales como la hemorragia intraventricular, la displasia broncopulmonar y el bajo peso al nacer se incrementan a menor edad gestacional. La baja mortalidad y morbilidad a las 34-35 semanas de gestación es el reflejo de la madurez pulmonar, debido a la producción de surfactante, por lo cual el tratamiento a base de surfactante exógeno en recién nacidos prematuros debe ser la norma, sobre todo en aquellos nacidos antes de las 28 semanas de gestación. El uso de esteroides en el embarazo reduce sustancialmente el SDR.

Si bien la adición de surfactante puede reducir complicaciones como enfermedad pulmonar crónica, retinopatía y prematuridad, no disminuye la incidencia de hemorragia intracraneal y sus secuelas posteriores.

## Radioterapia y embarazo

La influencia de las radiaciones durante la gestación se puede dividir en dos diferentes momentos: *a)* la exposición a radiación antes del embarazo y sus consecuencias para la fertilidad y alteraciones genéticas en futuras gestaciones y *b)* la exposición durante el embarazo y el impacto en el embrión y en el feto.

Veamos el primer caso. Los ovarios son órganos con una gran sensibilidad a las radiaciones ionizantes; por lo tanto, dosis de radiaciones superiores de 500 a 1500 cgy de exposición directa a la pelvis induce castración con la consecuente amenorrea (o por la ablación del endometrio), pérdida de la elasticidad uterina y estenosis del cuello uterino y la vagina. Cuando la radioterapia (RTP) es limitada al abdomen o a otra parte del cuerpo con protección a la pelvis, en ocasiones se puede preservar la fertilidad, aunque con la posibilidad de presentar en embarazos futuros anomalías genéticas, abortos espontáneos y bajo peso al nacer. Por lo anterior, se sugiere, en el caso de pacientes que preservan la fertilidad y que fueron expuestas a radiaciones, retardar el embarazo un año después de la radioterapia.

En cuanto al segundo caso, durante la gestación los periodos de mayor riesgo por su radiosensibilidad son los de preimplantación e implantación, en los primeros 10 días de la fertilización. Con 10 cgy de radiaciones se causa la muerte del embrión. Mientras en la organogénesis que comprende de 10 días a 12 semanas posconcepción, con dosis de 100 cgy recibidas en la pelvis, se incrementan en 100% las malformaciones, y se observa retardo en el crecimiento intrauterino, microcefalia, retraso mental, alteraciones viscerales y alteraciones en extremidades. Dosis mayores a las señaladas son causa de muerte del embrión y finalmente hay aborto. En el feto, después de la semana 12 y hasta la 24, todavía su sistema nervioso central es muy sensible a las radiaciones; por consiguiente, un efecto secundario sería el retraso mental y posterior a la semana 25. Hay poca experiencia sobre los efectos en el producto, ya que la terapia directa a la pelvis con feto in útero es excepcional, pero se menciona retraso del crecimiento intrauterino por tratamiento a base de radiaciones de otras neoplasias malignas fuera

de la pelvis. El riesgo de padecer cáncer durante la infancia en aquellos niños cuya madre recibió RTP se incrementa en más de 40 por ciento.

### **Quimioterapia y embarazo**

La decisión del inicio de la quimioterapia en la gestante es difícil, pues compromete la salud de la madre y expone al producto al potencial mutagénico de las drogas usualmente empleadas en el tratamiento de neoplasias malignas de mama, ovario, leucemias y linfomas. Los efectos en el feto por dicha terapia dependen del momento en que se aplica, de acuerdo al estadio de desarrollo, tiempo de exposición, duración, frecuencia y el paso transplacentario de las drogas. Durante el primer trimestre las alteraciones encontradas por el efecto de los antineoplásicos (metrotexate, clorambucil, ciclofosfamida, vinblastina, vincristina, antagonistas del ácido folínico, cisplatino y paclitaxel, etc.) incluyen el aborto espontáneo y/o malformaciones; en consecuencia, el inicio del tratamiento debe ser bien evaluado dado su riesgo teratogénico, y es conveniente postergarlo para el segundo y tercer trimestre a fin de no provocar malformaciones. Algunos medicamentos de quimioterapia producen en la etapa fetal parto pretérmino, retraso del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer y mielosupresión neonatal. El riesgo de que el recién nacido padezca leucemia en cualquier momento a lo largo de su vida está documentado en estudios.

No se ha demostrado efecto adverso de la gestación en los tumores malignos, pero los cambios anatómicos y fisiológicos pueden eclipsar los cambios sutiles de una neoplasia, con el consecuente retraso del diagnóstico que compromete la sobrevida o su posible curación. El miedo de transmitir el cáncer al feto es una preocupación frecuente de la madre, pero se consideran en extremo raras las metástasis a la placenta y al feto. Las enfermedades neoplásicas que han reportado esta consecuencia son el melanoma, la enfermedad de Hodgkin y la leucemia.

## Cáncer del cuello uterino y embarazo

El cáncer del cuello uterino (CaCu) es la segunda causa de muerte en la mujer mexicana a partir de 2006, superada solo por la neoplasia mamaria, y representa un serio problema de salud pública. En el año de 1999 se reportaron en el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas más de 4900 defunciones. Se estima que 2% de los embarazos coinciden con esta enfermedad y en la literatura mundial se registra que la incidencia varía de 1 a 10 casos por cada 10 000 embarazos.

Se ha demostrado que la progesterona es un factor de riesgo que promueve la replicación del virus del papiloma humano y la proliferación de células infectadas por este virus. Y ello puede explicar por qué las mujeres embarazadas tienen un riesgo elevado para desarrollar CaCu. Por tanto, el tiempo del control del embarazo sería un momento propicio para realizar una citología cervical (CC).

## Manejo

La lesión intraepitelial escamosa (LIE) del cérvix como factor desencadenante del CaCu es bien conocida, y se debe manejar dentro del embarazo, como se observa en el esquema 1.

El reporte de una CC con LIE del cuello uterino durante el embarazo o positividad a células malignas sin lesión macroscópica nos obliga a realizar una biopsia dirigida por colposcopia, sin efectuar legrado endocervical para evitar lesionar al producto o a sus anexos. Si la colposcopia es satisfactoria (se observa toda la lesión y zona de transformación) y se confirma histológicamente una LIE, se diferirá el tratamiento seis semanas posteriores al parto, al no existir contraindicación para el nacimiento por la vía vaginal.

Cuando el diagnóstico anatomopatológico es de microinvasión o no se visualiza por colposcopia toda la lesión (colposcopia no satisfactoria) debemos valorar la edad gestacional y efectuar durante el primero o segundo trimestre un cono biopsia con bisturí frío en forma de "moneda", superficial y no profundo, a fin de no lesionar el orificio cervical interno

ni provocar aborto, parto pretérmino, ruptura o prolapso de las membranas, además de la facilidad de suturar el cérvix con puntos hemostáticos de Sturmdorf. Es importante tomar dos cosas en cuenta: la abundante hemorragia que se presenta y el probable desencadenamiento del trabajo de parto; por tanto se debe estar preparado con hemoderivados e iniciar la tocolisis posterior al procedimiento quirúrgico.

Si el diagnóstico histológico del cono es LIE o cáncer del cuello uterino estadio IA1 con márgenes negativos, se deja evolucionar el embarazo a su término, y se permite el parto vaginal para iniciar el tratamiento 6 semanas posteriores a éste. En caso de reporte de cáncer invasor, se manejará de acuerdo a las guías terapéuticas que veremos más adelante.

En el tercer trimestre con diagnóstico de la biopsia dirigida por colposcopia de microinvasión, se debe permitir que el embarazo llegue a término, sin contraindicación para el parto vaginal y, posteriormente, realizar el cono biopsia para definir el tratamiento apropiado. Es importante no utilizar electrocirugía o láser ya que los márgenes del cono son destruidos (artefactados) y es difícil para el patólogo definir los límites de la lesión.

Con diagnóstico anatomopatológico de cáncer (CA) invasor, el siguiente paso será la estadificación mediante una exploración física minuciosa, tal como se realiza en las enfermas no grávidas, apoyándose en algunos procedimientos radiodiagnósticos ciertamente contraindicados en el embarazo; pero en casos seleccionados son necesarios para etapificar el estadio, además, la radiografía de tórax, la resonancia magnética en lugar de la linfografía, la pielografía intravenosa limitada para una evaluación del sistema colector y la cistoscopia y rectoscopia, necesarias para descartar la diseminación de la enfermedad.

Puede ser peligroso continuar con el embarazo en estadios IA2, o incluso más peligroso en el primero y segundo trimestre, pues al postergar el tratamiento definitivo podría volverse incurable, tomando en cuenta que la viabilidad fetal antes de las 24 semanas es poco probable y una demora de la terapia hasta lograr la madurez pulmonar del producto ocasiona la progresión de la enfermedad. Por lo consiguiente, se sugiere la interrupción del embarazo por debajo de esta edad gestacional e iniciar la atención inmediata.

En lesiones tempranas (IA2-IB-IIA) es pertinente realizar histerectomía (HTA) radical con linfadenectomía pélvica con producto in útero. En patología avanzada (IB2-IVA) o contraindicación de cirugía radical (obesidad extrema, patología cardiovascular, etc.) lo indicado sería someterla a radioterapia (RTP) externa, lo que provoca, después de cuatro o cinco semanas, aborto espontáneo en la mayoría de las pacientes. De no ser así y ante grandes lesiones del cérvix que impidan su evacuación por la vía vaginal, se debe realizar una histerotomía para evacuar el útero, permitir la cicatrización y terminar con el ciclo de RTP externa, seguido por la aplicación de braquiterapia (véase el esquema 2).

El manejo a fines del segundo y tercer trimestre está sujeto a demostrar la madurez pulmonar fetal. Corroborada la viabilidad se procederá a realizar una cesárea clásica (CesC) y HTA radical con linfadenectomía pélvica (IA2-IB-IIA) o como alternativa, en aquellas pacientes que se consideren candidatas a la RTP por contraindicación a la cirugía, primero se efectuará una CesC evitando incisiones uterinas bajas (por infiltración del cáncer al segmento uterino) para posteriormente planear la RTP externa seguida de la aplicación de braquiterapia.

En estadios IIB-IVA se efectuará primero la CesC. Se espera la cicatrización de la herida quirúrgica y se continúa con RTP externa; posteriormente se procede a la braquiterapia, como se observa en el esquema 2.

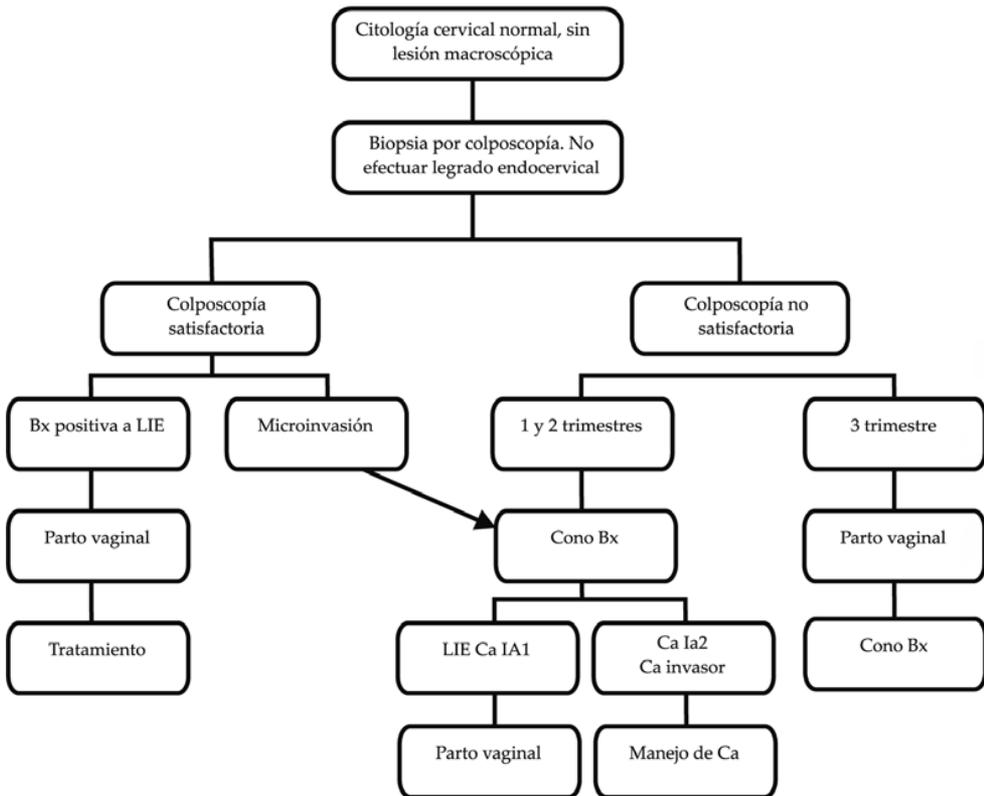
Las enfermas sometidas a HTA radical más linfadenectomía pélvica, según los hallazgos anatomopatológicos con pronósticos adversos como ganglios linfáticos positivos, permeación linfática o vascular, tumor indiferenciado, márgenes positivos o cercanos de la neoplasia al borde quirúrgico, deben continuar su tratamiento con RTP externa. El control postratamiento es similar al de la paciente no embarazada en todos los casos.

## Conclusión

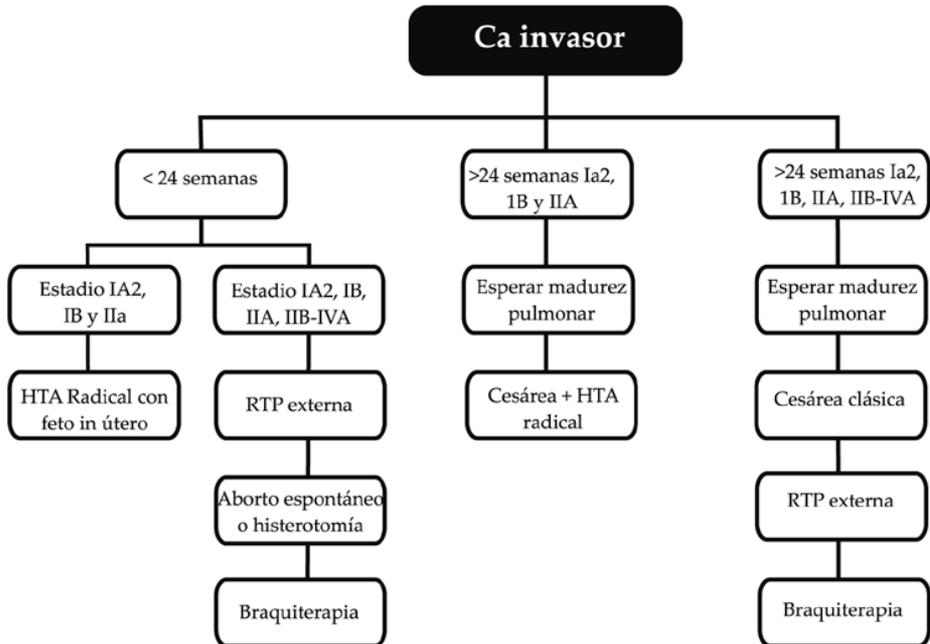
La prevención del CaCu por medio de la citología exfoliativa periódica hace que una CC negativa disminuya el peligro de una posterior neoplasia invasora en 45%, y nueve negativas en la vida de la mujer prácti-

camente descartan el riesgo de padecer CaCu. La mayor frecuencia en la realización de este estudio hace que disminuyan los falsos negativos, y en el caso de no haberse realizado antes del embarazo, un momento adecuado sería durante la consulta prenatal para la detección y manejo de esta enfermedad en la gestación.

El manejo de esta patología debe ser multidisciplinario: ginecólogo, oncólogo, perinatólogo y pediatra deben trabajar en conjunto para ofrecer al binomio materno-fetal la mejor alternativa terapéutica.



**Esquema 1.** Manejo de la citología anormal en el embarazo



Esquema 2. Manejo del CaCu y embarazo

## Cáncer de la glándula mamaria y embarazo

La trascendencia en México del cáncer de mama en 2006 demuestra que es el primer tumor maligno en frecuencia y la primera causa de muerte con 15.8% por cada 100 000 mujeres mayores de 25 años de edad. Casi la mitad de las muertes ocurrieron por debajo de los 50 años a causa de esta enfermedad, 10 años antes de lo reportado en Estados Unidos y Europa, que es de 60 años. La tasa de mortalidad de esta neoplasia en nuestro país, como ha sucedido en las últimas 4 décadas, ha mantenido una tendencia ascendente: en 1985 era de 3.6 muertes por cada 100 000 mujeres; en 2000, 14.6 defunciones por 100 000 mujeres mayores de 25 años, que involucró más de 3 400 muertes en ese año, lo que significa que aproximadamente cada 2 horas y media fallece una

mexicana, y se detecta diariamente un nuevo caso por esta enfermedad. En 2006 hubo 4400 defunciones, 9.7% más que en 2000.

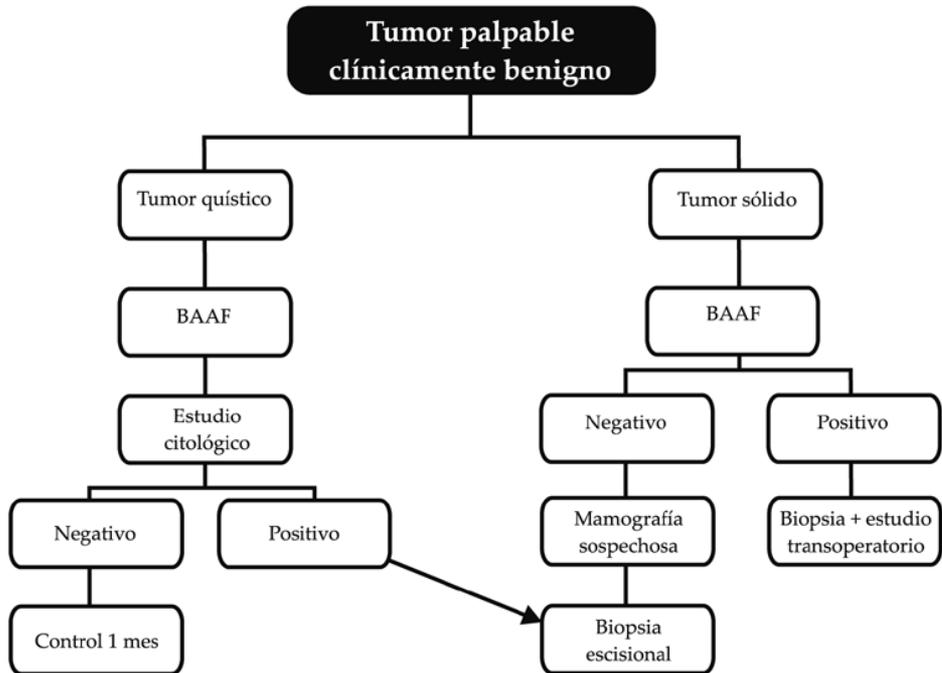
En el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, en 2003, se reportaron en el grupo de 25 a 34 años de edad 177 casos de cáncer de mama y embarazo y en el grupo de 35 a 44 años 644 casos, con una tasa de 9.4, con un incremento en la incidencia con respecto a años anteriores en los grupos mencionados. Por lo anterior, el cáncer de mama es la segunda causa que se relaciona con el embarazo después del cáncer del cuello uterino.

Mucho se ha cuestionado acerca del efecto adverso que tiene el embarazo sobre la enfermedad, y se describen supervivencias globales de 60% en contra del 15% a 20% en el periodo gestacional, pero en estudios recientes se ha comprobado que el embarazo no contribuye en forma directa al surgimiento o progreso acelerado de la enfermedad. Si bien cuando se da una importante presencia de ganglios positivos axilares existe una mayor probabilidad de metástasis al momento del tratamiento, resulta una sobrevida más alta cuando se diagnostica en el primer trimestre, más que al final de la gestación. Las tasas de frecuencia de esta patología son más similares durante la gestación que fuera de ella; por lo tanto, el incremento de la asociación cáncer-embarazo se debe a que las mujeres retrasan el parto hasta la cuarta o quinta década. En conclusión, las enfermas con ganglios axilares negativos en el embarazo evolucionan satisfactoriamente de igual manera que en la no embarazada y el pronóstico es similar estadio por estadio.

Durante la gestación se descubren tumores primarios de mayor tamaño y aún no se esclarece si este retraso en el diagnóstico se debe a los cambios anatómicos-fisiológicos presentes en la glándula mamaria en el embarazo, que limitan la sensibilidad de la exploración y autoexploración, o al atraso del médico en la detección intencionada de esta neoplasia o al hecho de no realizar mastografías durante el transcurso de la gestación, con lo que es imposible diagnosticar las lesiones no palpables, aunque se sabe que hasta 25% de los mamogramas en el embarazo pueden ser negativos en presencia de cáncer.

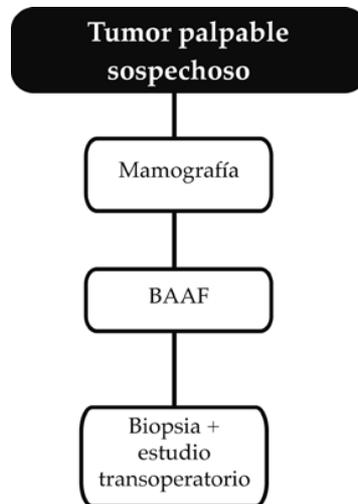
La detección de esta neoplasia debe formar parte del examen prenatal, y cualquier sospecha clínica debe evaluarse con prontitud por medio de la ecografía para distinguir las lesiones quísticas de las sólidas, realizar la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF), biopsiar los grandes tumores sólidos con aguja de trucut y, cuando es necesario, realizar la tumorectomía excisional con anestesia local para su estudio anatomopatológico definitivo (véase los esquemas 3 y 4). La clasificación del estadio T, N, M es igual que en la no embarazada.

En aquellas pacientes con seguimiento mastográfico previo, debido al alto riesgo de presentar esta enfermedad (factores genéticos, BIRADS III, etc.), no se debe interrumpir este control para diferirlo hasta el segundo o tercer trimestre.



**Esquema. 3.** Manejo del tumor mamario clínicamente benigno en el embarazo

El tratamiento de esta patología en la gestación se debe individualizar, considerando la edad de la paciente, la duración del embarazo y el deseo de continuar con el mismo. Debe reflexionarse sobre los efectos teratogénicos o letales de los antineoplásicos, particularmente en el primer trimestre. Con base en lo anterior se exponen las siguientes recomendaciones de tratamiento.



**Esquema 4.** Manejo del tumor clínicamente sospechoso en el embarazo

Durante el primero y el segundo trimestre del embarazo en la enfermedad localizada, efectuar mastectomía radical modificada más linfadenectomía axilar y, según los hallazgos histológicos de mal pronóstico, se instaurará la quimioterapia con el consentimiento informado de la paciente sobre los riesgos contra los beneficios y considerando el deseo de continuar o no con la gestación. La cirugía conservadora es discutida durante el embarazo ya que debe complementarse con radioterapia.

En el tercer trimestre de la gestación con enfermedad inicial o localizada, definitivamente la cirugía radical es la indicada; debe posponerse la quimioterapia tan pronto se interrumpa el embarazo, previa inducción y corroboración de la madurez pulmonar fetal. En gestacio-

nes a término se valorará la cirugía conservadora y se iniciará la radioterapia en el posparto inmediato.

En cáncer avanzado de seno no se ha demostrado el beneficio de la interrupción del embarazo como terapia, pero es indispensable valorar la enfermedad potencialmente curable de la no rescatable, pues de ello depende la decisión de la madre de interrumpir o continuar con la gestación para tratar agresivamente la enfermedad.

### **Cáncer de ovario y embarazo**

La relación de masa anexial y embarazo se presenta en 3% de todos los embarazos y la mayoría de ellos son quistes simples, que por lo regular no sobrepasan los 5 cm de diámetro, y se resuelven de manera espontánea. La asociación del cáncer de ovario con la mujer gestante se descubre en 1 de cada 10 000 a 20 000 partos, y es el disgerminoma el que se presenta con mayor frecuencia asociado al embarazo.

Generalmente el diagnóstico del tumor de ovario se descubre en los primeros meses de la exploración obstétrica, o bien en la realización de una ecografía en el primer trimestre. Podemos percatarnos de esta patología también cuando se presentan complicaciones como la torsión, rotura de la cápsula o hemorragia, que son más frecuentes durante el primer semestre y el puerperio. Otra variante que podemos encontrar se da durante la intervención cesárea, que dificulta en la gran mayoría de los casos la exploración adecuada, debido al tipo de incisión tipo Pfannenstiel y, en los estadios avanzados, debido a una neoplasia maligna de ovario con sintomatología de distensión, dolor, insuficiencia respiratoria y presencia de líquido de ascitis.

El manejo de los tumores ováricos varía en los diferentes trimestres. Así, tenemos que cuando se reporta una ecografía en los 3 primeros meses con la impresión diagnóstica de una masa sospechosa de malignidad, se tendrá que programar a la paciente para una laparotomía exploradora lo antes posible; el protocolo quirúrgico será como si no hubiera embarazo en caso de corroborarse el cáncer. En caso contrario, cuando los datos imagenológicos sugieren una neo-

plasia de características benignas, podemos esperar hasta las 14 o 16 semanas de gestación para ver si la masa tiene resolución espontánea, ya que podría tratarse de un quiste del cuerpo lúteo del embarazo, lo que evitaría la cirugía. Es de importante mención la comunicación que debe existir entre el médico y la paciente, en la que tenemos que expresar las complicaciones que se podrían presentar durante este monitoreo como la torsión, ruptura o el error diagnóstico, ya que sólo la obtención de tejido para el estudio anatomopatológico nos da el diagnóstico definitivo. De no aceptar la mujer estos riesgos, se programará para una laparotomía en el segundo trimestre, que es cuando hay menor riesgo, ya que se tolera mejor el procedimiento quirúrgico. La laparoscopia es un procedimiento que debe ser efectuado por personal capacitado cuando se tienen los elementos necesarios; esto cuando se trata de un tumor benigno, nunca cuando hay la mínima sospecha de cáncer.

Para el tratamiento de un tumor sospechoso después del primer semestre, se impone la laparotomía diagnóstica; la paciente debe estar debidamente informada de que si se corrobora el cáncer, se deberá realizar el protocolo quirúrgico completo para el cáncer de ovario como si no estuviera embarazada, según su decisión respecto a conservar el embarazo actual y posteriores.

## **Tratamiento del tumor maligno**

El protocolo quirúrgico para cáncer ovárico se aplicará dependiendo del estadio, grado de diferenciación del tumor, edad gestacional y deseos de continuar con el embarazo o posterior descendencia. Existen diversas posibilidades terapéuticas.

Con menos de 22 semanas de gestación:

- Estadio Ia-b, G1-2: histerectomía, anexectomía, estudios de extensión, biopsias de zonas sospechosas, lavado peritoneal, omentectomía, apendicectomía, y linfadenectomía pélvica y para-aórtica.

- Estadio IC o mayor a los G3: lo mismo que en el estadio anterior más tratamiento adyuvante con quimioterapia.

Con más de 22 semanas de gestación:

- Estadio Ia-b, G1-2: anexectomía y estudios de extensión. Continuar el embarazo hasta obtener la madurez pulmonar del producto.
- Estadio IC o mayor a los G3: anexectomía y estudios de extensión, acelerar la madurez pulmonar del producto. Confirmándola se deberá realizar cesárea, seguida de histerectomía total, ooforectomía y, posteriormente, quimioterapia.

En mujeres con gestación completa y productos cerca del término, se comprobará la madurez pulmonar, se realizará cesárea y se continuará con el protocolo quirúrgico para el cáncer ovárico e indicación de terapia adyuvante con quimioterapia en los casos que así se requiera.

En caso de deseo de futuros embarazos, en presencia de tumores de malignidad marginal, estadio Ia G1-2, se efectuará ooforectomía, estudios de extensión y se permitirá que el embarazo llegue a término sin contraindicación para el parto por vía vaginal. El seguimiento posterior debe ser estrecho a base de exploración física, estudios ecográficos y marcadores tumorales. Si no es una paciente confiable en el seguimiento, se deberá evitar la conducta conservadora.

Si se decide continuar con el embarazo después del acto quirúrgico, y antes de las 34 semanas, la tocólisis debe realizarse con betamiméticos o bloqueadores del calcio, en combinación con inhibidores de prostaglandinas, además de utilizar inductores de la madurez pulmonar o surfactante.

### *Conclusión*

Las pacientes gestantes portadoras de un cáncer de ovario deben ser manejadas por un equipo multidisciplinario en donde intervenga el ginecólogo, el pediatra y el oncólogo para ofrecer la mejor alternativa terapéutica, siempre en común acuerdo con la paciente, que es la que debe tomar la última decisión.

## Otras neoplasias durante el embarazo

Es poco frecuente la leucemia asociada al embarazo, pero representa un reto difícil de llevar a cabo tanto para la mujer gestante como para el equipo multidisciplinario que la trata, ya que realizado el diagnóstico, debe iniciarse cuanto antes el tratamiento de la leucemia, independientemente de las semanas de gestación en que se encuentre, pero la decisión de interrumpir el embarazo cuando se descubre esta enfermedad se basa primordialmente en los deseos de la enferma y la viabilidad fetal.

La leucemia aguda (LA) es una enfermedad maligna proliferativa que se origina en la célula progenitora hematopoyética, la cual pierde su capacidad de diferenciarse y madurar para determinar que se acumulen este tipo de progenitores indiferenciados en sangre, médula ósea y otros tejidos del organismo. La LA se subdivide en dos grupos dependiendo del tipo celular predominante: la línea de diferenciación mielóide, que es la leucemia aguda mieloblástica (LMA), y la que se origina en la línea de diferenciación linfóide que es la llamada leucemia aguda linfoblástica (LLA).

La incidencia en la población general de la LA es de 4 personas por cada 100 000, llegando a ser mayor de 12 por 100 000 habitantes en mayores de 65 años. La LLA generalmente se presenta en niños o personas jóvenes y su incidencia promedio es de 3.3 por cada 100 000 habitantes. Algunos autores refieren una incidencia en el embarazo de 1 por cada 100 000 embarazos.

Desde la primera publicación de Virchow en 1845, se han reportado más de 350 embarazos con LA en la literatura mundial, con una mortalidad perinatal hasta de 70% y una supervivencia materna al momento del diagnóstico de alrededor de 6 meses, y de 12 meses desde el momento del parto. Sólo de 10% a 20% sobreviven 5 años.

La etiología es variada y se desconoce la causa en la mayoría de los casos. La edad promedio de las pacientes con LLA y embarazo es de 28 años, y se ha afirmado que el embarazo no ejerce un efecto específico sobre el curso de la LA, con la problemática de que, si se presenta en estadios tempranos del embarazo, plantea un obstáculo al tratamiento energético que debe prevalecer en esta enfermedad. En relación con los

hijos que han sobrevivido de madres con leucemia, se han encontrado en buenas condiciones comparándolos con hijos de madres no enfermas.

Los factores de riesgo más importantes para la LA son: la radiación ionizante, agentes químicos, enfermedades genéticas, enfermedades adquiridas y LA adquirida por el uso de agentes alquilantes como ejemplo.

Casi todas las pacientes han estado enfermas sólo unos días o semanas, sus manifestaciones clínicas se basan en las hemorragias debido a la trombocitopenia (gingivitis, mucosa rectal, epistaxis, etc.), puede haber infecciones debido a la neutropenia y dolor óseo y articular.

Algo similar ocurre en el caso de la enfermedad de Hodgkin, la cual afecta principalmente a jóvenes adultos, aunque en presencia de esta neoplasia la decisión terapéutica puede ser influenciada por la agresividad característica del tipo histológico en cuestión y la edad gestacional. Se presenta el dilema de cómo dar la terapia y al mismo tiempo reducir al mínimo el riesgo al feto. Aun cuando la radioterapia está contraindicada en el embarazo, se puede aplicar en caso de existir complicación respiratoria a causa de un crecimiento rápido del tumor mediastínico. Generalmente el oncólogo aconseja el aborto terapéutico. En cuanto al melanoma, no se ha demostrado que el embarazo pueda afectar la evolución de la enfermedad, pero en estos casos es fundamental considerar la posibilidad de que el tumor comprometa la placenta y el feto. La biopsia de las lesiones es el procedimiento diagnóstico de elección y el tratamiento quirúrgico definitivo puede llevarse a cabo igual que en la mujer no embarazada.

El linfoma no Hodgkin durante el embarazo es raro. Se presenta en la población de mayor edad que la afectada por la enfermedad de Hodgkin. Como la mayoría de estos tumores son agresivos, los médicos favorecen la terapia inmediata. La interrupción del embarazo en el primer trimestre puede ser una opción que permita el uso de la terapia antineoplásica energética.

## Bibliografía

GLEICHER, N. *Medicina clínica en obstetricia*. 1a ed., Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 1989.

- HOSKINS, J. W., A. C. Pérez y C. R. Young. *Gynecologic Oncology*. 3a ed., Lippincott Williams and Wilkins, EUA, 2000, p. 735.
- KARCHMER, K. S. *Temas selectos en reproducción humana*. 1a ed., Instituto Nacional de Perinatología, México, 1989.
- MORIMURA, Y., K. Fujimori *et al.* "Cervical Cytology During Pregnancy Comparison with Non-Pregnant Women and Management of Pregnant Women with Abnormal Cytology", *Fukushima J Med Sci*. 48(1), junio, 2002, pp. 27-37.
- PÉREZ, M. S. E., G. A. Arteaga *et al.* "Abordaje quirúrgico de nódulos mamaros durante el embarazo", *Ginecol Obstet Mex*. 77(4), 2009, pp. 189-196.
- PIPER, J. "Oral Contraceptives and Cervical Cancer", *Gynecol Oncol*. 22, 1985, pp. 1-15.
- RESNIK, R. "Cancer during pregnancy", *The New England Journal of Medicine*. 341, 1991, pp. 120-121.
- SAIT, K. H., A. Ashour y M. Rajabi. "Pregnancy Outcome in Non-Gynecologic Cancer", *Arch Gynecol Obstet*. 2004, pp. 1234-1239.
- SCHEIDER, A., M. Holz y L. Gissmann. "Prevalence of Genital HPV Infections in Pregnant Woman", *Int Cancer*. 40, 1987, p. 206.
- VALENZUELA, R. P. "Actitud ante el diagnóstico de tumoración anexial durante el embarazo", *Salud total de la mujer*. 4(2), 2002, pp. 63-65.

## ÍNDICE TEMÁTICO

### A

Adenocarcinoma de células  
claras 641, 677,683  
Adenomiosis 292  
Amenorrea 147  
Anorexia 157  
Ejercicio 156  
Evaluación 148  
Hipofisiaria 159  
Hipotalámica 159  
Amor, Rosendo 35  
Anestesia, historia 35  
Anovulación, tratamiento 119  
Antibiótico, profiláctico 405  
Anticoncepción, poscoito 464  
DIU 410-414

### B

Bethesda, clasificación 533, 541  
Bioética 21  
Bochornos (sofocos) 172  
Braquiterapia 504  
Alta tasa 508

### C

Cáncer ginecológico 489  
Células germinales 653  
Cuello uterino 492, 559  
Embarazo 775  
Endometrio 494  
Epitelial de ovario 635  
Estroma 661  
Mamario 757  
Trompas de falopio 715  
Vagina 464, 675  
Vulva 496, 701  
Candidiasis 348  
Cervicitis 345  
Chancro blando 334  
Cistitis intersticial 444  
Cistocele 430  
Citología cervical 357, 535  
Climaterio 120, 167  
Clasificación 170  
Clomifeno 222, 581  
Colpoperineoplastia 431  
Colposcopia 280, 493, 538  
Colpotomía 280

Complicaciones intraoperatorias 594  
Condón 472, 473  
Cuello uterino, eversión 521  
Culdocentesis 279, 412, 418, 424

## D

Densitometría 179  
Dermatitis 689, 690  
Descenso uterino 429  
Diacronía 17  
Diafragma 473  
Diafragma urogenital 98  
Disgenesia gonadal 329  
Dismenorrea 268, 289, 375  
Douglas, punción 279, 424

## E

Ecografía 280, 418, 643  
Embarazo ectópico 414, 421  
    Diagnóstico 424  
    Etiología 421  
Endometriosis 283  
    Diagnóstico 284  
    Etiología 283  
    Tratamiento 287  
Enfermedad inflamatoria  
    pélvica 351,413  
Enfermedad trofoblástica  
    gestacional 723  
    Diagnóstico 729  
    Epidemiología 723  
    Etiología 724  
    Patología 727  
    Tratamiento 729  
Enterocole 431

Escabiasis 360  
Escisión electroquirúrgica 550  
Esterilidad 197  
Esteroidogénesis 130  
Estrógenos 112, 115, 174, 175, 180, 186, 401  
Ética 17, 23-26  
Exploración pélvica 274

## F

Factor endocrino 202  
    Endometrial 129  
    Espermática 237  
    Masculino 200-206, 218  
    Tubo peritoneal 216  
    Vascular 128  
Fitoestrógenos 189  
Fletcher-Suit 505  
FSH 112, 121

## G

Germinales, células 102, 103, 653  
GnRH 112, 113, 155, 226  
Gónadas, diferenciación 103  
Gonadotropinas 111, 117, 230, 290  
Granuloma inguinal 338

## H

Harrison, M. 37  
Hemorragia por privación 371  
Hepatitis 358  
Hermafroditismo 321  
Hermafroditismo verdadero 328  
Herpes genital 335  
HGC 728-737  
Hinselman 37

Hipermenorrea 269, 293, 300, 367

Hiperplasia endometrial 369, 573

Clasificación 574

Diagnóstico 577

Patología 575

Tratamiento 580

Hiperprolactinemia 161

Reflejas 162

Tiroidea 162

Tumoral 163

Iatrogénicas 162

Hipófisis 111, 154

Hipomenorrea 269, 367

Histerometría 278

Histerosalpingografía 216, 281, 302, 480

Histeroscopia 151, 216, 281, 495, 579

Hormonal, terapia 58, 123, 190, 264, 519, 586

## I

Incontinencia urinaria 433

Etiología 433

Tratamiento 438

Infertilidad 197, 198, 232, 285, 289, 315

Inspección 273, 274, 281, 325, 411, 531, 645

## K

Kallman, síndrome 155, 226

## L

Laparoscopia 216, 281, 286, 354, 412, 718, 788

Láser 151, 304, 551, 699

Leiomiomatosis 297

Clasificación 298

Diagnóstico 301

Tipos de degeneración 299

Tratamiento 302

Lesión intraepitelial escamosa 492, 538, 544, 779

Lesión premaligna de la vagina 356, 551

Factores de riesgo 356

Tratamiento 357

Linfogranuloma venéreo 338, 342, 362

Liquen escleroso 688, 696, 698

Liquen simple 687, 696

Lúteo, cuerpo 111, 120, 126, 309, 417, 624

## M

Mama 741

Adenoma 752

Desarrollo 741, 755

Enfermedad fibroquística 748

Hemangioma 753

Lipoma 753

Papiloma intraductal 750

Patología 759

Trastornos funcionales 742

Tuberculosis 745

Meiosis, células germinales 103

Menarquia 133

Menopausia 58, 109, 120-123

Menorragia 269

Mesonefros 102, 104

Métodos anticonceptivos 453

Inyectables 459

Progestina 236, 453, 457-465

Metrorragia 186, 269, 301

Músculo, Guthrie 96

Músculo, Wilson 96

## N

Naboth, quiste 521  
Neoplasia intraepitelial cervical 524, 542  
Neoplasia intraepitelial de la vulva 694,  
701  
Norma Oficial Mexicana del expediente  
clínico 25, 267

## O

Oclusión tubaria 216, 470  
Oligomenorrea 269, 367  
Opsomenorrea 269, 367  
Osteoporosis, clasificación 145, 175, 176  
Ovarios, anatomía 83-86  
Ovulación 112, 125, 203  
Inductores 125, 126, 154, 215, 217,  
221, 236

## P

Palpación 140, 208, 262, 273, 276, 286, 411,  
642  
Papanicolaou 369  
Patología de la vulva 687  
Pediculosis 274, 361  
Pénfigo 689, 691  
Planificación, familiar 451  
Polimenorrea 269, 367  
Pólipo endocervical 521  
Posoperatorio, cuidados 389  
Posoperatorio, fiebre 390  
Premalignas, lesiones 522, 667, 694  
Premenstrual, tensión 268, 270  
Preoperatorios, cuidados 385  
Prolapso genital 428  
Psoriasis 690

## Q

Quimioterapia 513  
Embarazo 517

## R

Radioterapia 501  
Complicaciones 510  
Embarazo 517  
Externa 503  
Reacción de Arias-Stella 425  
Rectocele 429, 431  
Riesgo reproductivo 452

## S

Sampson J. A. 37, 283  
Sangrado uterino 367, 613  
Etiología 368  
Sarcomas, útero 611  
Cuadro clínico 613  
Diagnóstico 616  
Tratamiento 617  
Secretora, fase 125, 129  
SERMS 188, 770  
Seudohermafroditismo 152, 322-327  
Sexo, tipos 101, 103  
Sífilis 311, 339  
Síndrome, Asherman 151  
Klienefelter 330  
Meigs 629, 663  
Poliquistosis ovárica 229  
Rokitansky-Maya-Kuster 151  
Sheehan 143, 153  
Stein y Levental 229  
Swyer 329  
Turner 121, 329, 411, 656

Sonohisterografía 578

## T

Telarquia 268

Tuberculosis genital 352

Tuberculosis pelvigenital 477

    Diagnóstico 479

    Tratamiento 481

Tricomoniasis 349

Trompa uterina 84, 87

Tumor anexial sospechoso 621

Tumor filoides 752

## U

Uretritis 344, 434, 441

Útero, anatomía 88

## V

Vagina, anatomía 91

Vagina, patología 667

Vaginosis bacteriana 318, 349

Vasectomía 472

Vestíbulo 93

Virus del papiloma humano 355, 358,  
528, 676

    Vacuna 357

Vitíligo 692, 688

## W

Wolff, conductos 105, 327

Women's health initiative 186, 264

## Z

Zona de transformación 277, 356, 525, 536



# TÍTULO

<b>Prólogo</b> .....	11
<b>Prólogo a la segunda edición</b> .....	13
<b>I. GENERALIDADES</b>	
<b>1. Ética médica en el siglo XXI</b> .....	17
Diacronía .....	17
Definiciones.....	20
Conceptos.....	21
Ética médica .....	23
Principios de ética médica .....	25
Ética médica y legislación.....	26
Bibliografía .....	30
<b>2. Aspectos históricos de la ginecología</b> .....	33
Operaciones ginecológicas en México, 1865-1896 .....	35
Bibliografía .....	38
<b>3. La calidad en los servicios de salud</b> .....	39
Programa Aval Ciudadano .....	47
Programa Seguridad del Paciente .....	47
Guías de Práctica Clínica (GPC).....	49
Normas Oficiales Mexicanas (NOM) .....	50

Modelo de Evaluación del Expediente Clínico (MECIC).....	51
Bibliografía .....	53
<b>4. Medicina basada en evidencia y metodologías de investigación en ciencias de la salud .....</b>	<b>57</b>
Medicina basada en evidencias en la solución de necesidades en salud .....	58
Definiciones y componentes de la medicina basada en evidencias .....	59
Pasos para hacer MBE.....	60
Clasificación de los estudios epidemiológicos en función del número de observaciones y de la temporalidad .....	71
Avances, retos y ventajas de la medicina basada en evidencias.....	78
Bibliografía .....	80
<b>5. Anatomía del aparato genital femenino .....</b>	<b>83</b>
Espacio de Retzius .....	83
Los ovarios .....	83
Trompas uterinas, oviductos o de Falopio .....	86
El útero.....	87
La vagina.....	91
La vulva.....	92
Músculos y aponeurosis del perineo de la mujer.....	94
Bibliografía .....	99
<b>6. Embriología del aparato genital .....</b>	<b>101</b>
Células germinales primordiales .....	102
Papel del mesonefros y del epitelio celómico .....	102
Diferenciación de las gónadas.....	103
Inicio de la meiosis de las células germinales.....	103
Células de Sertoli y de Leydig.....	104
Desarrollo del tracto genital .....	105
Diferenciación del tracto genital en sentido femenino .....	105

Diferenciación sexual de los genitales externos.....	106
Bibliografía .....	107

II. ENDOCRINOLOGÍA, ENDOCRINOPATÍAS, MENOPAUSIA  
Y ESTERILIDAD

<b>7. Neuroendocrinología del ciclo menstrual.....</b>	<b>111</b>
Resumen: puntos clave .....	113
Bibliografía .....	114
<b>8. Síndrome de estrogenismo persistente y síndrome     hipoestrogénico .....</b>	<b>115</b>
Síndrome de estrogenismo persistente .....	115
Etiología.....	116
Tratamiento .....	119
Síndrome hipoestrogénico .....	119
Fisiopatología .....	120
Bibliografía .....	123
<b>9. Ciclo menstrual y hormonas .....</b>	<b>125</b>
Resumen: ciclo menstrual normal .....	133
Bibliografía .....	134
<b>10. La glándula tiroides.....</b>	<b>135</b>
Evaluación de la función tiroidea .....	136
Hipertiroidismo.....	138
Hipotiroidismo .....	141
La glándula tiroides en la reproducción.....	144
Hormonas de la glándula tiroides y osteoporosis.....	145
Bibliografía .....	146
<b>11. Amenorrea .....</b>	<b>147</b>
Resumen .....	159
Bibliografía .....	160

<b>12. Hiperprolactinemia</b> .....	161
Etiología.....	162
Signos y síntomas.....	163
Diagnóstico .....	164
Tratamiento .....	164
Tratamiento quirúrgico .....	166
Bibliografía .....	166
<b>13. Climaterio y menopausia</b> .....	167
Epidemiología.....	167
Fisiopatología .....	169
Clasificación .....	170
Manifestaciones clínicas de la premenopausia y de la posmenopausia.....	171
Terapia de reemplazo hormonal (TRH).....	180
Efectos secundarios y riesgos de la TRH.....	183
Riesgo de cáncer de mama.....	186
Contraindicaciones de la TRH.....	190
Bibliografía .....	195
<b>14. Estudio de la pareja estéril</b> .....	197
Aspectos psicológicos de la consulta de esterilidad .....	198
Requerimientos para la concepción.....	200
Metodología de estudio.....	201
Examen genito-mamario.....	202
Evaluación de los factores involucrados en la reproducción ...	202
Factor ovárico endocrino .....	202
Diagnóstico de disfunciones ovulatorias.....	203
Diagnóstico etiológico de anovulación .....	205
Factor masculino .....	206
Etiología de la esterilidad masculina .....	211
Factor de migración espermática.....	212
Factor útero-tubo-peritoneal .....	216
Bibliografía .....	219

<b>15. Inducción de la ovulación</b> .....	221
Citrato de clomifeno .....	222
Gonadotrofinas .....	224
Monitorización del ciclo inducido .....	225
Esquemas de inducción de la ovulación .....	227
Bibliografía .....	227
<b>16. Síndrome de poliquistosis ovárica</b> .....	229
Fisiopatología .....	230
Sintomatología .....	231
Diagnóstico .....	233
Tratamiento .....	235
Inducción de ovulación .....	236
Síndrome de ovarios poliquísticos y embarazo .....	238
Hiperandrogenismo (hirsutismo, alopecia y acné) .....	238
Bibliografía .....	239
<b>17. Síndrome metabólico</b> .....	241
Síndrome metabólico .....	241
Historia y definición del síndrome metabólico .....	242
Patofisiología del síndrome metabólico .....	243
Diagnóstico del síndrome metabólico .....	245
Síndrome metabólico en ginecología .....	245
Bibliografía .....	251
<b>III. GINECOLOGÍA GENERAL</b>	
<b>18. El ginecólogo en la atención primaria</b> .....	257
Cuidados preventivos y detecciones tempranas según el grupo de edad .....	260
Bibliografía .....	266
<b>19. Historia clínica en ginecología</b> .....	267
Historia clínica .....	267
Exploración física .....	271
Bibliografía .....	282

<b>20. Endometriosis y adenomiosis</b> .....	283
Endometriosis.....	283
Adenomiosis.....	292
Bibliografía.....	296
<b>21. Leiomiomatosis uterina</b> .....	297
Etiología.....	297
Histología.....	298
Cuadro clínico.....	300
Diagnóstico.....	301
Tratamiento médico.....	302
Tratamiento quirúrgico.....	303
Bibliografía.....	305
<b>22. Aborto recurrente</b> .....	307
Etiología.....	308
Manejo farmacológico del aborto recurrente.....	317
Conclusiones.....	319
Bibliografía.....	320
<b>23. Desarrollo sexual anormal</b> .....	321
Bibliografía.....	330
<b>24. Enfermedades de transmisión sexual</b> .....	333
Enfermedades de transmisión sexual.....	334
Bibliografía.....	365
<b>25. Sangrado uterino anormal y disfuncional</b> .....	367
Sangrado uterino anormal.....	367
Padecimientos del tracto genital.....	368
Sangrado disfuncional.....	370
Bibliografía.....	373
<b>26. Dismenorrea y dolor pélvico crónico</b> .....	375
Fisiopatología de la dismenorrea primaria.....	375

Sintomatología.....	375
Diagnóstico .....	376
Diagnóstico diferencial.....	376
Tratamiento .....	377
Anticonceptivos orales (ACO) .....	377
Antiinflamatorios no esteroideos (AINE).....	377
Dolor pélvico crónico .....	378
Bibliografía .....	380
<b>27. Síndrome premenstrual .....</b>	<b>381</b>
Bibliografía .....	384
<b>28. Valoración preoperatoria, complicaciones quirúrgicas y cuidados posoperatorios.....</b>	<b>385</b>
Cuidados preoperatorios .....	385
Cuidados posoperatorios.....	389
Fiebre posoperatoria.....	390
Complicaciones vasculares .....	392
Diagnóstico de trombosis profunda .....	395
Factores de riesgo para complicaciones vasculares .....	395
Complicaciones respiratorias .....	396
Complicaciones cardiovasculares.....	397
Complicaciones del tracto urinario .....	398
Complicaciones gastrointestinales.....	399
Nutrición parenteral total .....	401
Tratamiento de reposición con estrógenos .....	401
Complicaciones en la herida quirúrgica .....	402
Dehiscencia de la herida .....	403
Neuropatía posoperatoria.....	403
Complicaciones psicológicas .....	404
Antibióticos profilácticos .....	405
Bibliografía .....	407
<b>29. Abdomen agudo en ginecología .....</b>	<b>409</b>
Interrogatorio.....	409

Padecimiento actual.....	410
Exploración abdominal.....	411
Pruebas de laboratorio.....	412
Diagnóstico diferencial.....	413
Bibliografía.....	420
<b>30. Embarazo ectópico.....</b>	<b>421</b>
Etiología.....	421
Factores de riesgo.....	423
Exploración física.....	423
Diagnóstico.....	424
Diagnóstico diferencial.....	425
Tratamiento.....	425
Bibliografía.....	426
<b>31. Alteraciones de la estática pélvica, incontinencia urinaria e infecciones urinarias.....</b>	<b>427</b>
Alteraciones de la estática pélvica.....	427
Incontinencia urinaria.....	433
Tratamiento.....	438
Síndrome de vejiga hiperactiva (svh) y nicturia.....	439
Infecciones urinarias.....	441
Cistitis intersticial.....	444
Infección de vías urinarias recurrente.....	445
Etiología.....	446
Factores de riesgo.....	446
Diagnóstico.....	446
Tratamiento.....	447
Bibliografía.....	447
<b>32. Planificación familiar.....</b>	<b>451</b>
Propósito.....	451
Clasificación.....	452
Criterios médicos de elegibilidad para iniciar el uso de métodos anticonceptivos.....	452

Métodos anticonceptivos .....	453
Métodos hormonales inyectables .....	459
Anticoncepción hormonal poscoito.....	464
Método hormonal subdérmico.....	467
Dispositivo intrauterino (DIU).....	468
Oclusión tubaria bilateral .....	470
Vasectomía .....	472
Métodos de barrera y espermicidas .....	472
Métodos tradicionales, naturales o de abstinencia periódica...473	
Aborto médico.....	474
Bibliografía.....	476
<b>33. Tuberculosis pelvigenital .....</b>	<b>477</b>
Patogenia.....	477
Patología.....	478
Cuadro clínico.....	478
Exploración física .....	479
Diagnóstico .....	479
Tratamiento .....	481
Tratamiento quirúrgico .....	484
Bibliografía.....	485
<b>IV. GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA</b>	
<b>34. Diagnóstico precoz del cáncer ginecológico .....</b>	<b>489</b>
Estadísticas de cáncer en Veracruz .....	489
Neoplasia maligna .....	490
Diagnóstico del cáncer de cuello uterino.....	492
Diagnóstico del cáncer de endometrio.....	494
Diagnóstico del cáncer de vulva .....	496
Diagnóstico del cáncer de vagina .....	496
Diagnóstico del cáncer de ovario.....	496
Conclusión .....	498
Bibliografía.....	499

<b>35. Principios de radioterapia .....</b>	<b>501</b>
La utilidad de la radioterapia externa.....	503
Técnicas de teleterapia .....	503
Braquiterapia .....	504
Cargas en el sistema intracavitario.....	506
Braquiterapia de tasa alta de dosis.....	508
Complicaciones de la radioterapia .....	510
Bibliografía .....	511
<b>36. Principios de quimioterapia .....</b>	<b>513</b>
Acción de la quimioterapia citotóxica.....	514
Distribución de los medicamentos en el organismo .....	515
Esquema terapéutico general .....	516
Medicamentos quimioterápicos empleados con frecuencia en ginecología.....	517
Hormonas.....	519
Bibliografía .....	519
<b>37. Patología del cuello uterino .....</b>	<b>521</b>
Eversión del cuello uterino .....	521
Quiste de Naboth .....	521
Pólipo endocervical.....	521
Lesiones premalignas .....	522
Epidemiología.....	522
Antecedentes históricos.....	523
Historia natural .....	525
Factores de riesgo.....	526
Etiología.....	528
Cuadro clínico.....	531
Detección .....	531
Clasificación .....	532
Manejo de las lesiones según la nomenclatura de Bethesda .....	541
Modalidades terapéuticas.....	547
Prevención.....	551

Seguimiento .....	554
Bibliografía .....	554
<b>38. Cáncer del cuello uterino.....</b>	<b>559</b>
Epidemiología.....	560
Factores de riesgo.....	561
Detección y diagnóstico .....	561
Tipos anatomopatológicos.....	562
Cuadro clínico.....	563
Estadificación.....	564
Tratamiento .....	566
Situaciones especiales de tratamiento.....	570
Pronóstico.....	570
Bibliografía.....	571
<b>39. Hiperplasia endometrial.....</b>	<b>573</b>
Prevalencia y etiología.....	573
Clasificación .....	574
Epidemiología.....	575
Patología.....	575
Diagnóstico .....	577
Tratamiento .....	580
Bibliografía.....	582
<b>40. Cáncer de endometrio .....</b>	<b>583</b>
Epidemiología.....	583
Factores de riesgo.....	585
Anatomía patológica.....	588
Cuadro clínico.....	589
Diagnóstico .....	590
Estadificación.....	591
Tratamiento (guías clínicas).....	594
Clasificación clínica de tumores no operables .....	595
Clasificación de grupos tumorales de riesgo .....	595
Grupos de riesgo clínico.....	595

Grupos de riesgo patológico.....	596
La edad como factor pronóstico.....	597
Tratamiento hormonal del cáncer de endometrio inicial y preservación de la fertilidad en la paciente joven.....	598
Requisitos para tratamiento médico en pacientes jóvenes con paridad no satisfecha .....	598
Productos utilizados .....	599
Progestágenos intraútero .....	600
Tratamiento quirúrgico del adenocarcinoma de endometrio .....	600
Protocolo de tratamiento con radioterapia en estadios iniciales.....	602
Protocolo de tratamiento con radioterapia en estadios avanzados .....	603
Bibliografía .....	609
<b>41. Sarcomas de útero .....</b>	<b>611</b>
Anatomía patológica.....	612
Cuadro clínico.....	613
Diagnóstico .....	616
Estadificación.....	617
Tratamiento .....	617
Pronóstico.....	619
Recurrencia .....	619
Bibliografía .....	620
<b>42. Manejo del tumor anexial sospechoso .....</b>	<b>621</b>
Periodos de la vida en la mujer.....	623
Evaluación.....	627
Pruebas de laboratorio .....	627
Conclusión .....	633
Bibliografía .....	633
<b>43. Cáncer epitelial de ovario.....</b>	<b>635</b>
Epidemiología.....	635

Factores de riesgo y protección .....	636
Patogenia .....	638
Anatomía patológica.....	639
Cuadro clínico.....	641
Diagnóstico .....	642
Estadificación.....	645
Tratamiento .....	647
Ooforectomía profiláctica.....	648
Seguimiento de las pacientes.....	648
Pronóstico.....	649
Bibliografía .....	650
<b>44. Cáncer de ovario de células germinales.....</b>	<b>653</b>
Epidemiología.....	653
Anatomía patológica.....	654
Marcadores tumorales.....	655
Clínica y tratamiento .....	656
Diagnóstico .....	658
Seguimiento .....	659
Pronóstico.....	659
Bibliografía .....	660
<b>45. Tumores ováricos del estroma y cordones sexuales .....</b>	<b>661</b>
Variedad histológica .....	662
Tratamiento .....	664
Pronóstico.....	664
Bibliografía .....	665
<b>46. Patología de la vagina .....</b>	<b>667</b>
Incidencia .....	668
Clasificación.....	668
Factores de riesgo.....	668
Presentación clínica.....	669
Patología .....	670
Diagnóstico .....	670

Tratamiento .....	671
Seguimiento .....	672
Bibliografía .....	672
<b>47. Cáncer de la vagina .....</b>	<b>675</b>
Introducción.....	675
Factores de riesgo.....	676
Clínica .....	677
Diagnóstico .....	677
Estadificación.....	678
Factores pronósticos .....	678
Tratamiento .....	679
Estadios precoces .....	679
Estadios avanzados.....	681
Pronóstico.....	682
Otras neoplasias malignas de vagina.....	682
Bibliografía .....	685
<b>48. Patología de la vulva .....</b>	<b>687</b>
Hiperplasia de células escamosas (liquen simple crónico) .....	687
Liquen escleroso .....	688
Dermatitis por contacto.....	689
Intertrigo.....	689
Dermatitis atópica .....	689
Psoriasis .....	690
Liquen plano .....	690
Enfermedad de Fox-Fordyce .....	690
Pénfigo vulgar .....	691
Acantosis nigricans vulvar .....	691
Vitíligo.....	692
Tumores sólidos.....	692
Enfermedad premaligna de la vulva.....	694
Factores de riesgo.....	697
Diagnóstico .....	697

Tratamiento .....	698
Bibliografía .....	699
<b>49. Cáncer de vulva .....</b>	<b>701</b>
Epidemiología.....	701
NIVU.....	702
Patrones de diseminación .....	702
Patología .....	703
Diagnóstico y evaluación clínica.....	703
Estadificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) .....	704
Factores pronósticos .....	705
Tratamiento .....	705
Tratamiento de la enfermedad local.....	706
Tratamiento de la enfermedad regional.....	706
Recurrencia y enfermedad metastásica .....	708
Supervivencia .....	708
Seguimiento .....	709
Melanoma de vulva .....	709
Tratamiento de otros tumores vulvares .....	711
Bibliografía .....	711
<b>50. Cáncer de las trompas de falopio.....</b>	<b>715</b>
Epidemiología.....	715
Factores de riesgo.....	716
Anatomía patológica.....	716
Cuadro clínico.....	717
Diagnóstico .....	717
Estadificación.....	718
Tratamiento .....	720
Pronóstico.....	721
Otras neoplasias de las trompas de Falopio.....	721
Bibliografía .....	721

<b>51. Enfermedad trofoblástica gestacional</b> .....	723
Epidemiología.....	723
Etiología.....	724
Factores de riesgo.....	726
Anatomía patológica.....	727
Cuadro clínico.....	728
Métodos de diagnóstico.....	729
Tratamiento.....	729
Seguimiento.....	730
Anatomía patológica de la enfermedad trofoblástica gestacional.....	732
Estadificación.....	733
Factores pronósticos.....	735
Tratamiento de enfermedad trofoblástica.....	736
Manejo de las metástasis.....	738
Vigilancia.....	739
Recomendaciones para un futuro embarazo.....	739
Bibliografía.....	740
<b>52. Patología benigna de la mama</b> .....	741
Anormalidades del desarrollo.....	741
Trastornos funcionales.....	742
Procesos inflamatorios.....	744
Mastopatías.....	747
Tumores benignos.....	750
Lesiones con capacidad de malignizarse.....	755
Bibliografía.....	756
<b>53. Cáncer de la glándula mamaria</b> .....	757
Epidemiología.....	757
Factores de riesgo.....	757
Tamizaje.....	758
Patología.....	759
Cuadro clínico.....	759
Exploración física.....	760

Clasificación TNM (clínico) .....	761
Estadificación.....	763
Imagen .....	764
Biopsias.....	766
Biología molecular .....	767
Estudios de extensión de la enfermedad .....	768
Unidad Funcional Oncológica (UFO).....	768
Tratamiento de los tumores tempranos (EC I-II, excepto T3 N0 M0).....	769
Tratamiento de los tumores localmente avanzados (T3 N0 M0 y EC III) .....	770
Tratamiento de la enfermedad metastásica (EC IV) .....	772
Recurrencia .....	772
Seguimiento .....	773
Bibliografía .....	773
<b>54. Cáncer en el embarazo .....</b>	<b>775</b>
Radioterapia y embarazo .....	777
Quimioterapia y embarazo.....	778
Cáncer del cuello uterino y embarazo .....	779
Manejo .....	779
Conclusión .....	781
Cáncer de la glándula mamaria y embarazo .....	783
Cáncer de ovario y embarazo.....	787
Tratamiento del tumor maligno.....	788
Otras neoplasias durante el embarazo.....	790
Bibliografía .....	791

En este volumen se ofrece un vasto panorama del campo de la ginecología, cuyo contenido no ha escatimado ni la determinación histórica ni la reflexión ética que prestarán su carácter en todo momento al amplio desarrollo de la temática del caso, desde los aspectos más operativos de la atención primaria o la configuración de una historia clínica hasta los más graves casos de las batallas contra el cáncer o la medicina paliativa en situaciones de enfermedad terminal. El lector tendrá a la mano una base suficiente en cuanto a la anatomía y la fisiología ginecológicas para incursionar –bajo una óptica descriptiva, preventiva o prescriptiva– en los temas clásicos de la neuroendocrinología, los ciclos menstruales, el climaterio y la menopausia, las enfermedades de transmisión sexual, el embarazo, los diversos casos de cáncer ginecológico: mamario, de la vagina, de la vulva, etcétera. El rigor científico, la amplitud y la solidez de su andamiaje bibliográfico hacen de esta obra un texto indispensable en el anaquel del interesado en la ginecología.

ISBN: 978-607-502-100-3



9 786075 021003