

ISSN 0719-045X



# Contacto Científico

Revista electrónica científica  
y académica de Clínica Alemana

Especial  
Ginecología

2019

Vol 9 / N° 2 / 2019

## Jefe Contacto Científico

Dr. Fernando Cádiz V.

## Editor jefe estudios traslacionales

Dr. Mario Fernández A.

## Editor invitado especial ginecología

Dr. Marcelo González V.

## Comité Editorial

Olenkha Cepeda B.

Dr. Stefan Danilla E.

Dr. David Figueroa P.

Dra. Julia Guerrero P.

Dra. Yalda Lucero A.

Dr. Pablo Lavados G.

Dr. Alex Navarro R.

Dr. Roque Sáenz F.

Dr. Claudio Silva F-A.

Dr. Pablo Soffia S.

Dr. Omar Valenzuela L.

Mariela Wijnant W.

## Periodista y Gestión Editorial

Claudia Carranza C.

## Diseño y Diagramación

Jaime Castillo Talloni

## Contacto Científico

Revista electrónica científica y académica de Clínica Alemana.  
Publicación bimestral

### Misión

“Ser el medio oficial de difusión científico y académico de Clínica Alemana para la comunicación e intercambio de conocimientos, avances científicos y tecnológicos, con el fin de incrementar las competencias, habilidades, capacidades y todo aquello que mejore el cuidado de salud de las personas y contribuya al desarrollo del conocimiento médico en beneficio de la comunidad”.

### Conflictos de interés y responsabilidades

El Editor en Jefe y miembros del Comité Editorial, declaran no tener conflictos de interés o soporte financiero de empresas relacionadas.

Los editores de esta publicación, harán todos los esfuerzos para evitar errores e imprecisiones en las opiniones, declaraciones, cifras y datos publicados en esta revista. Sin embargo, los autores de cada uno de los artículos publicados son responsables del material enviado.

Los trabajos publicados en esta revista, pueden contener opiniones personales de los autores, por lo que no busca constituirse en la única fuente o guía para buenas prácticas y/o para un tratamiento adecuado y seguro.

Por lo anterior, los editores y personas que participan en su revisión, edición y publicación, quedan exentos de toda responsabilidad por las consecuencias que pudiesen ocurrir, producto de imprecisiones o errores en cifras, datos u opiniones.

## Contenidos de esta edición

## Secciones

- 04** **Editorial**  
Dr. Fernando Cádiz
- 
- 06** **Transición epidemiológica en Chile: ¿cómo y qué hacemos en Clínica Alemana para el manejo de este cambio en la mujer?**  
Manuel Parra A. / Mauricio Villarroel C. / Ernesto Pizarro O. / Marco Levancini A. / Paula Vanhauwaert S. / Ana Gadán H. / Néstor Lagos F. / María Soledad Velasco L. / Mauricio Fernández R.
- 
- 12** **Diagnóstico y manejo del cáncer de mama**  
Tatiana Fuentes M. / Jamile Camacho N. / Carolina Barriga S. / Fernando Cádiz V.
- 
- 21** **Cambio del perfil epidemiológico de la embarazada y su impacto en la morbilidad materna en Chile**  
Daniel Pedraza / Rubén Marchant / Víctor Dezerega / Pedro González / Julio Astudillo
- 
- 27** **Factores de riesgo y prevención de la disfunción del piso pélvico**  
Rodrigo Guzmán / Jorge Lecannelier / Carlos Wenzel / César Descouvieres / César Sandoval / Pablo Bernier / Daniela Espinola / Constanza Villalón / Daniel Cisternas / Madgdalena Nalda / Constanza Elgueta / María Carolina Pantoja / Alvaro Saavedra C.
- 
- 34** **Actualización en infecciones de transmisión sexual en adolescentes en Chile**  
Andrea Huneeus / Andrea Schilling
- 
- 39** **Preservación de la fertilidad en medicina**  
Javiera Guamán / Patricio Donoso / Pablo Sanhueza / Patricio González / Verónica Sáez / René Salinas
- 
- 45** **Tamizaje en cánceres ginecológicos**  
Ignacio Chavez / Patricio Gayan / Juan Pablo Aldunate / Pablo González / Eduardo Cunill / David Mayerson / Marcelo González
- 
- 54** **Endometriosis, el cáncer blanco**  
Ignacio Miranda / Rodolfo López / Marco Puga / Cesar Sandoval / Patricio Donoso / Leonardo Espíndola / Hugo Bermudez / Rocío Durán / Josefina Lería
- 
- 60** **Terapia fetal. Desde sus inicios hasta el estado del arte**  
Víctor Dezerega / Daniel Pedraza / Rubén Marchant / Julio Astudillo / Julio Jiménez / Bernardita Walker
- 
- 65** **Manejo de Amenorrea Hipotalámica**  
Paula Rojas / Andrea Huneeus / Mariana Labbe / F. Quiroga
- 
- 71** **Cirugía ginecológica mínimamente invasiva, estado del arte**  
Ignacio Miranda / Rocío Durán / Josefina Lería / Mariane Von Mühlenbrock / Marco Puga / César Sandoval
- 
- 78** **Normas Editoriales**

- Editorial  
Abstracts  
Alerta  
Buenas Prácticas Clínicas  
Cartas al Editor  
Casos Clínicos  
Campañas y Revisión  
Contribución Original  
Controversias  
Cursos y Congresos  
Estado del Arte  
Ética Médica  
Farmacología  
Guías y Protocolos  
Investigación  
Lectura Crítica  
Links- Videos  
Medicina Traslacional  
Metodología de la Investigación  
Misceláneos  
Noticias  
Para su Paciente  
Perlas  
Publicaciones CAS-UDD  
Quiz  
Revisión Clínica  
Temas  
Tips para Publicar  
Trabajos Originales



### Desde antes de nacer

**Dr. Fernando Cádiz**

Editor jefe

Revista Contacto Científico

Departamento Científico Docente

Centro de Mama Clínica Alemana de Santiago

Ginecología Mastología

Contacto: [fcadiz@alemana.cl](mailto:fcadiz@alemana.cl)

En 1889 Flinders Petrie, arqueólogo y egiptólogo inglés, encontró el papiro de Kahun en El-Lahun. El texto, que data del 1800 a.C., es el documento médico más antiguo conocido de Egipto y se refiere en varios párrafos a la salud de la mujer, a problemas de ginecología y obstetricia.

Sin afán de simplificar, el escenario ha cambiado considerablemente desde épocas pasadas en que se usaban amuletos como anticonceptivos y las mujeres se aislaban durante su trabajo de parto, sin hacer ruidos para evitar peligros y obviamente enfrentando riesgos muchísimo mayores.

La interacción de áreas clínicas, quirúrgicas, imágenes y de equipos multidisciplinarios, forman parte de la ginecología y obstetricia actual. Esto, junto a los avances tecnológicos en exámenes, procedimientos y equipamientos, define los avances de esta especialidad.

Siguiendo con los números especiales de nuestra revista Contacto Científico, dedicaremos la presente edición precisamente a ginecología y obstetricia. Los temas de este número abarcan desde antes de la concepción, con la preservación de la fertilidad como un acto médico de prevención y protección tanto frente a enfermedades como a la postergación de



la maternidad que vivimos como fenómeno social, pasando por terapia fetal, transición epidemiológica de la mujer en nuestro país, además de infecciones de transmisión sexual en adolescentes y el riesgo que representan distintos tipos de cánceres que afectan mayoritariamente a las mujeres.

Antiguamente el ginecólogo obstetra realizaba un trabajo amplio, abarcando prácticamente toda la salud de la mujer. Actualmente las especialidades médicas se han ido organizando en grupos de trabajos que trascienden a solo una especialidad. En este departamento hay médicos dedicados exclusivamente a un área en particular, invitando e

interactuando con médicos de otras especialidades lo que se traduce en mejores resultados para nuestros pacientes. Esto ha llevado a la necesidad de crear "centros de especialidad" como el Centro de la Mama, al que en el futuro se sumará el Centro de Endometriosis. Y ha ocurrido también en otras áreas de la medicina.

Agradecemos la participación de las distintas unidades y equipos del Departamento de Ginecología y Obstetricia de Clínica Alemana en este número especial, que compartieron su experiencia a través de los artículos que los invitamos a leer, y del Dr. Marcelo González, quien participó como editor invitado.

## Artículo de revisión

# Transición epidemiológica en Chile: ¿cómo y qué hacemos en Clínica Alemana para el manejo de este cambio en la mujer?

**Dr. Manuel Parra A.**  
**Dr. Mauricio Villarroel C.**  
**Dr. Ernesto Pizarro O.**  
**Dr. Marco Levancini A.**  
**Dra. Paula Vanhauwaert S.**  
**Dra. Ana Gadán H.**  
**Dr. Néstor Lagos F.**  
**Dra. María Soledad Velasco L.**  
**Dr. Mauricio Fernández R.**

Unidad de Endocrinología Ginecológica  
Departamento de Ginecología y Obstetricia  
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: mparra@alemana.cl

### Resumen

El objetivo de este artículo es proporcionar una referencia simple y actualizada sobre el manejo que se realiza en la Unidad de Endocrinología Ginecológica de Clínica Alemana de Santiago respecto del enfoque y manejo de la mujer en el período de transición a la menopausia, considerando los aspectos epidemiológicos de las enfermedades que afectan mayormente a las mujeres en este período, la calidad de vida de las mujeres durante esta etapa de la vida y la personalización de la terapia hormonal menopáusica (THM).

Vivir en un mundo que envejece, requiere que se considere a la gente mayor como un recurso valioso y que se desarrollen herramientas para combatir las consecuencias del envejecimiento. Los médicos y prestadores de salud tienen un rol trascendental en este aspecto, ya que a ellos les corresponde promover tanto la participación activa de los adultos mayores en el proceso de desarrollo, como la

implementación de condiciones de vida y salud adecuadas para este grupo etario, impulsando la solidaridad entre las distintas generaciones.

El envejecimiento poblacional es un proceso heterogéneo cuyas características dependen de la edad, sexo, zona de residencia y origen étnico de las personas, de modo que no todas envejecen de la misma forma ni el envejecimiento ocurre de la misma manera en las distintas poblaciones. Este proceso es generalizado en América Latina y en especial en Chile, ya que todos los países de la región avanzan hacia el envejecimiento de sus sociedades.

Este envejecimiento posee un acentuado rostro femenino, las mujeres dominarán en este período, debido a que tienen mayor expectativa de vida. Los profesionales dedicados a la salud de la mujer debemos encontrar la forma de enfrentar esta condición, para proveer una calidad de vida adecuada. El proceso de envejecimiento se debe enfrentar desde muy



temprana edad, para mantener la capacidad funcional del individuo durante la mayor parte de su vida y disminuir su riesgo de discapacidad. Las medidas orientadas a este objetivo incluyen control prenatal, aplicación de planes de vacunación, manejo de la obesidad, combate contra el hábito de fumar desde la adolescencia y manejo adecuado de las enfermedades crónicas en la vida adulta.

El envejecimiento no afecta sólo al ovario, sino también a todos los órganos endocrinos. La menopausia se asocia a disminución del estradiol; la adrenopausia, a reducción de la dehidroepiandrosterona (DHEA); la andropausia, a baja de la testosterona; y la somatopausia, a disminución del eje de la somatotropina y de la IGF-1. Por otra parte el envejecimiento del páncreas produce resistencia a la insulina y diabetes y el envejecimiento de la tiroides se asocia a mayor tasa de hipotiroidismo en las mujeres mayores.

Dos conceptos muy importantes son los siguientes: primero, no caen las hormonas porque se envejece, sino que se envejece porque las hormonas caen; segundo, envejecer es natural, pero el sentirse viejo puede ser opcional. En la medida en que se enfrenta el envejecimiento con estos conceptos en mente, se logra una visión bastante más amigable y cercana del proceso que todo ser humano vive. El envejecimiento poblacional de los países, Chile entre ellos, se debe a la disminución progresiva de las tasas de natalidad y mortalidad, lo que se traduce en que cada vez hay menor cantidad de niños y mayor número de ancianos. El índice de vejez para Chile en el año 2025 será de 85, lo cual significa que habrá 85 personas mayores de 65 años por cada 100 menores de 15 años.

En Chile hay aproximadamente 2 millones de mujeres mayores de 45 años. Un tercio de la vida de la mujer se desarrolla después de los 50 años, las mujeres viven más que los hombres, por eso su salud es prioridad para las políticas públicas del Ministerio de Salud de Chile (MINSAL). El envejecimiento activo pretende mejorar la calidad de vida de las personas a medida que envejecen, favoreciendo sus oportunidades de desarrollo para una vida saludable, participativa y segura. El envejecimiento activo implica entender esta etapa de la vida como un ciclo más de crecimiento personal, añadiendo "vida a los años y no solamente años a la vida".

Las enfermedades asociadas al envejecimiento requieren de un análisis específico desde el punto de vista de la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación.

Las principales enfermedades crónicas que afectan a las personas mayores son: enfermedades cardiovasculares, hipertensión, infarto cerebral, diabetes, cáncer, enfermedad pulmonar crónica obstructiva, enfermedades musculoesqueléticas (artritis, osteoporosis), demencia, depresión, ceguera y dificultades visuales.

En Chile la enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en las mujeres (31% de los casos), seguidas por causas respiratorias (8%) y cáncer de estómago y mama (3% cada uno).

En este punto existe una marcada diferencia entre percepción y realidad, ya que si se les pregunta a las mujeres mayores de 50 años sobre cuál creen que será su probable causa de muerte responden cáncer de mama, porque es lo que los medios divulgan. Pero lo cierto es que es más probable que mueran de un infarto.

En cuanto a factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en población chilena, las mujeres tienen mayor prevalencia de hipertensión, dislipidemia, diabetes y obesidad en comparación con los hombres. El tabaquismo es el único factor de mayor prevalencia en el hombre.

Las enfermedades cardiovasculares se encuentran aumentadas en mujeres postmenopáusicas, al compararlas con mujeres premenopáusicas del mismo grupo etario, llegando a una incidencia del doble sobre los 50 años. Tanto la presión arterial sistólica como diastólica se eleva en la mujer postmenopáusica, especialmente sobre los 50 años. Las causas de estas alteraciones están dadas por la disminución de los estrógenos, que lleva a una reducción de la elasticidad de las arterias, sobreactividad del sistema nervioso simpático, activación del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), aumento de la obesidad y del stress oxidativo. La hipertensión arterial (HTA) en la postmenopausia influye en el riesgo cardiovascular. Un 58% de mujeres postmenopáusicas tiene HTA sistólica (HTAS) o niveles normales altos de presión arterial, la HTAS es el factor más importante para hemorragia e infarto cerebral, duplicando el riesgo de enfermedad cardiovascular. La reducción de la presión arterial sistólica en 10-12 mmHg y la diastólica en 5-6 mmHg, pueden disminuir el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) en 38% y en 19% para la enfermedad coronaria.

También se producen cambios en las lipoproteínas durante la menopausia, con elevación del colesterol

total y el colesterol LDL y disminución de los niveles de colesterol HDL.

En la postmenopausia se observa un aumento de diferentes cánceres, especialmente del cáncer de mama, con una elevación de la incidencia y mortalidad. Además se observa un aumento de enfermedades degenerativas como la osteoporosis, ya que se produce un descenso progresivo de la densidad mineral ósea (especialmente luego de la menopausia).

La terapia de reemplazo hormonal (TRH) aparece a mediados de los años 60, época en que la "menopausia era considerada una condición de decaimiento vital, una enfermedad seria e invalidante", y se crea para salvar a estas decaídas mujeres.

## ¿Por qué ha sido tan cuestionada la TRH?

Temor en el público, mujeres reticentes a TRH por cáncer de mama, médicos reticentes a su prescripción por problemas médico-legales. Confusión en el mundo científico por uso de TRH a "largo plazo" o "corto plazo", y ¿cuán largo es el largo plazo? Evaluación riesgo/beneficio de la TRH, ¿para quién?, ¿para qué? Y riesgo relativo vs. riesgo absoluto, al hacer el análisis de beneficio de tratar o no tratar.

Para responder a las inquietudes anteriores, primero debemos contestar la pregunta ¿existe una real necesidad médica para el uso de hormonas durante la menopausia? Y la respuesta es sí, porque el 75% de las mujeres postmenopáusicas en países occidentales tienen síntomas climatéricos. Ellas tienen el derecho a recibir el tratamiento más eficaz y las preparaciones hormonales son la opción más efectiva y fisiológica. Otras alternativas como fitoestrógenos, inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS), gabapentina, no son tan efectivas. A la fecha no hay estudios que cuestionen la seguridad del tratamiento en las indicaciones apropiadas y es importante individualizar la terapia.

Por otro lado, ¿se justifica el uso de hormonas a largo plazo? Y la respuesta es nuevamente sí, porque muchas mujeres experimentan síntomas climatéricos por muchos años y no están dispuestas a restringir su calidad de vida. Las hormonas además son la opción más fisiológica y eficaz para prevenir la osteoporosis; las fracturas generan morbilidad y mortalidad y por tanto pérdida de la autonomía. Otras opciones como bifosfonatos y los SERMs, no han demostrado una eficacia similar en la prevención y no hay

datos de seguridad a largo plazo comparable.

En relación al cáncer de mama ¿cuál es su verdadera dimensión? Para contestar esta pregunta se debe considerar que existen factores múltiples en su desarrollo, especialmente la edad, factores genéticos, reproductivos y ambientales, y por otro lado hay diferentes incidencias a nivel mundial. Al analizar en detalle el trabajo WHI, el riesgo absoluto de presentar un cáncer de mama en mujeres no tratadas es de 3 mujeres en 1000, con seguimiento a un año, con promedio de edad de 63 años. Si las mujeres usaron TRH de estrógeno y progesterona, hubo 0,8 más mujeres en 1000, luego de 5,2 años de seguimiento con el mismo promedio de edad, y si se usó solo estrógenos se produjo una disminución de 0,4 mujeres luego de 11 años de seguimiento, es decir tiene una tendencia a la protección en este último grupo. Factores ambientales como la obesidad y el consumo de alcohol tienen mayor impacto en el aumento de la incidencia de los cánceres de mama.

La verdadera dimensión del riesgo cardiovascular, debe ser evaluada según el tópic a medir. Respecto de la trombosis venosa profunda, esta se incrementa al doble, con mayor riesgo en el primer año de uso con terapia oral, no así con el uso de terapia transdérmica. Respecto de los ACV en estudios observacionales y aleatorios, hay un leve aumento de riesgo de ACV isquémicos no fatales. Para la enfermedad coronaria, si la TRH se inicia en los primeros años de la menopausia o antes de los 60 años, no se evidencia un aumento del riesgo sino más bien se observa un rol protector de los estrógenos. Esto es lo que se conoce como ventana de oportunidad.

Las recomendaciones para TRH frente al riesgo cardiovascular son: identificar los factores de riesgo individual, evaluar acuciosamente qué tipo de terapia utilizar. Las hormonas no se deben utilizar como prevención de ECV mientras su eficacia no se haya probado en estudios clínicos aleatorios.

Podemos, por tanto, concluir que la TRH sigue siendo el tratamiento más eficaz para los síntomas vasomotores y síntomas urogenitales. La interpretación inicial del WHI no reconoce la enorme importancia de la edad y los años desde el inicio de la menopausia en los resultados y que no todas las combinaciones de TRH son iguales. El equilibrio entre los beneficios y riesgos de la TRH está claramente a favor del uso en los primeros años postmenopáusicos en mujeres sanas: todos los estudios han demostrado un



efecto positivo sobre la DMO y la reducción de fracturas en las usuarias de TRH; el estrógeno tiene efectos metabólicos favorables en la cardioprotección de mujeres menopáusicas jóvenes y sanas; la TRH puede asociarse con un pequeño riesgo en el aumento del cáncer de mama con uso a largo plazo, con un riesgo mayor para terapias combinadas que para estrógenos solos; la prevalencia de ACV y el trombolismo se correlacionan con la edad y las dosis bajas de estrógenos o la vía de administración transdérmica pueden dar un perfil de riesgo más favorable.

Se deben elegir estilos de vida para un envejecimiento activo que debe iniciarse temprano y precozmente con participación en la vida familiar y de la comunidad, alimentación sana y balanceada, actividad física adecuada, evitar el cigarrillo y el consumo de alcohol. El mejoramiento de la calidad de vida de los adultos se puede lograr con una distribución más equitativa del trabajo, educar a niños y niñas para entender y evitar los estereotipos del género, combatir la discriminación por género y análisis de acuerdo a este en todas las áreas del envejecimiento saludable. Enfatizar en medidas para mantener ancianos sanos y activos como: promoción de los beneficios de estilos de vida saludable, legislación respecto a la venta y propaganda de alcohol y tabaco, asegurar el acceso a la salud y rehabilitación de los adultos mayores y adaptar el ambiente físico a las discapacidades existentes.

En la mujer el ginecólogo juega un rol fundamental como médico de primer contacto, de cabecera y coordinador entre otras disciplinas asociadas.

Porque, demasiado a menudo, pensamos que hacerse mayor es una complicación y no una oportunidad...

Porque olvidamos que cumplir años con salud es acumular conocimientos, experiencias y valores que las nuevas generaciones pueden aprovechar...

Porque mantenerse activo al hacerse mayor, es fundamental para abordar el reto del envejecimiento...

En Clínica Alemana estamos preocupados de este problema, porque queremos que nuestras mujeres tengan una vida plena y sana para que puedan vivir intensamente la vida. Es por esto que se ha creado la Unidad de Endocrinología Ginecológica, única en Chile, con un enfoque multidisciplinario en la que participan múltiples especialidades relacionadas con la salud de la mujer como ginecólogos, cardiólogos, nutriólogos y psiquiatras, entre otros.

Los miembros de esta unidad son coautores de las "Orientaciones Técnicas para la Atención Integral de la Mujer en Edad de Climaterio en el Nivel Primario de la Red de Salud" (MINSAL 2014) y del único consenso para el manejo del climaterio en Chile publicado en la revista de la Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología en su edición de noviembre de 2018.

"Menopausia y Terapia Hormonal de la Menopausia: Recomendaciones 2018 de la Unidad de Endocrinología Ginecológica de Clínica Alemana de Santiago-Sociedad Italiana de la Menopausia y la Sociedad Chilena de Endocrinología Ginecológica"

Como corolario adjuntamos estas recomendaciones para el manejo de las pacientes en el periodo de climaterio que utilizamos en Clínica Alemana, publicado como guía clínica en Rev. chil. obstet. ginecol. vol.83 no.5 Santiago nov. 2018

- La menopausia es el momento en que ocurre la última menstruación espontánea, que marca el término de la vida fértil de la mujer, y se establece como diagnóstico retrospectivamente, cuando ha transcurrido un año. El climaterio es la etapa en la vida de la mujer que se inicia con la declinación de la función ovárica y se prolonga hasta la senectud. Esto conlleva un déficit hormonal con o sin sintomatología y/o riesgos variables, en cuyos casos la terapia hormonal de la menopausia es la mejor opción de reposición esteroidea, si no existe contraindicación.
- La terapia hormonal de la menopausia (THM) debe considerarse parte de un manejo clínico integrado que incluya recomendaciones de estilo de vida, dieta y ejercicio físico, junto con suspender el consumo de tabaco.
- Los cambios hormonales que acompañan a la menopausia están asociados con aumentos en la grasa corporal total y grasa abdominal, incluso en mujeres delgadas.
- El aumento absoluto del peso en la edad media de la vida es multifactorial, predominando la edad (0,5 kg por año) y los factores ambientales. La menopausia determina un cambio desfavorable en la distribución adiposa corporal, pero el cambio de peso no es atribuible a ella. Algunos estudios controlados han mostrado que el aumento de peso y la distribución adiposa corporal puede variar según el tipo de THM empleada, en comparación con ausencia de THM. Los beneficios en composición corporal se pierden al suspender la THM.

- Mantener una dieta saludable y evitar el exceso de ingesta calórica, combinado con la actividad física, son componentes importantes del control de peso.
- La acumulación de grasa abdominal en la menopausia se mejora con terapia de estrógenos, con una reducción en masa grasa total, sensibilidad mejorada a la insulina y una menor tasa de desarrollo de diabetes tipo 2. Es recomendable utilizar una medida estandarizada de la circunferencia de la cintura como la antropometría fundamental de la composición corporal.
- Las normas publicadas en la actualidad, incluidas las Orientaciones Técnicas de la Mujer en Climaterio del MINSAL, promueven que la THM no se debe prescribir sin una indicación clara. Esta es la mejor opción terapéutica para síntomas vasomotores y la sequedad vaginal. Una manera de saber si la paciente tiene o no molestias reales objetivables que alteren su calidad de vida (QoL), es realizar la encuesta de MRS. En ella se presentan un conjunto de síntomas que forman parte del síndrome climatérico y que son susceptibles de ser mejorados. Según estas normas, cuando una mujer presenta puntajes altos se le debe ofrecer un tratamiento.
- Varias sociedades, incluida la Sociedad Chilena de Endocrinología Ginecológica, considerando una gran cantidad de nuevas evidencias que han arrojado nuevos datos, principalmente sobre los beneficios de la THM iniciada durante la ventana de oportunidad, los riesgos aceptables de ésta y los riesgos de no usarla o suspenderla sin causa justificada, han promovido en los congresos de la especialidad la ampliación de las indicaciones de terapia hormonal, incluyendo a aquellas mujeres con riesgos de desarrollar algunas patologías específicas como osteoporosis, enfermedad coronaria, demencia e incluso a mujeres asintomáticas, que conociendo los beneficios de la THM deseen usarla.
- La relación riesgo/beneficio de la THM no es absoluta e inequívoca, sino que varía de acuerdo con la selección de las mujeres, el momento de inicio, la dosis y el tipo de THM.
- El médico tratante debe explicar claramente los beneficios y riesgos de la THM, utilizando números absolutos en lugar de porcentajes derivados de riesgos relativos (RR), odds ratio (OR), que a menudo generan incertidumbre o temores infundados al sobreestimar relaciones de riesgo. Lo más adecuado y deseable es que sea a través de material escrito. No es necesario obtener un formulario de consentimiento informado por escrito y firmado por la paciente.
- THM incluye una variedad de compuestos diferentes, estrógenos, progestágenos, combinaciones de estrógenos más progestinas, tibolona y la combinación TSEC que consiste en ECE asociado a un SERM (Bazedoxifeno, por ejemplo). Todos estos compuestos, con diferentes dosis y vías de administración, pueden tener múltiples beneficios, pero pueden tener diferentes perfiles de riesgo. Las notorias diferencias entre las diversas opciones de THM hacen conveniente evitar referirse a ellas como “efecto de clase”, ya que este concepto podría inducir a que médicos y usuarias piensen que son todas iguales y equivalentes. Precisamente las recomendaciones de individualizar la terapia se refieren a conocer en profundidad las características de cada opción, para proponer la que más beneficie al caso individual.
- La THM es el tratamiento más eficaz para el síndrome climatérico, desde los síntomas vasomotores hasta el síndrome genitourinario de la menopausia. Otros síntomas climatéricos como dolor músculo esquelético, trastornos del estado de ánimo, alteraciones del sueño, cambio en la libido, disminución de la QoL, presentan mejoría evidente con la THM.
- La THM está esencialmente indicada para mujeres sintomáticas menores de 60 años, o dentro de 10 años desde la menopausia, sin contraindicaciones. Aunque como se mencionó con anterioridad, la condición de asintomática se está reconsiderando y también podría abarcar a mujeres asintomáticas que conociendo sus riesgos/beneficios deseen utilizarla para eventual disminución de algunas enfermedades crónicas.
- La selección de las pacientes candidatas a iniciar THM cuando se encuentran en la perimenopausia o en la etapa de posmenopausia temprana es lo ideal, para mantener los efectos de los estrógenos endógenos que solo un inicio temprano de THM puede garantizar. De hecho, la presencia de algunos síntomas menopáusicos, como los vasomotores, se relaciona con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades crónicas, lo que lleva a un uso más apropiado de THM.
- La relación riesgo / beneficio es más favorable en mujeres posmenopáusicas jóvenes que comienzan la THM antes de los 60 años o dentro de los 10 años desde la menopausia
- En general, no existe una formulación terapéutica única que sea ideal para todas las mujeres y todas las edades. Cada producto o combinación dada puede tener características peculiares y pueden ser consideradas en el manejo personalizado.

- Todas las formulaciones disponibles permiten una personalización dinámica, eligiendo tipo de estrógeno y progestina, dosis de cada uno, vía de administración, de acuerdo con las características y preferencias de la paciente para obtener la mejor eficacia, maximizando la seguridad de la prescripción de THM.
- Los estudios observacionales demuestran que la THM transdérmica sistémica no aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos o accidente vasculares encefálicos en la población general.
- La THM se puede prescribir en diferentes dosis de acuerdo con las características de la mujer. Se puede recomendar reducir las dosis con el aumento de la edad o cambiar vía de administración. La dosis más baja recomendada es aquella que mantenga una buena eficacia en el control de los síntomas de la menopausia en la usuaria, con un menor perfil de riesgo.
- Se recomienda personalizar la THM según los síntomas prevalentes, las características individuales y las investigaciones de laboratorio y/o de imágenes adecuadas, los antecedentes personales y familiares, las preferencias y las expectativas de cada mujer.
- Las mujeres tratadas con THM deberían tener al menos una consulta médica anual para la reevaluación de los síntomas y exámenes apropiados de acuerdo con las características individuales. Actualmente no hay

indicación de un control mamográfico más frecuente que el recomendado por las guías de cada país para las mujeres que no utilizan THM.

- No hay razones para establecer limitaciones obligatorias en la duración de la THM. La decisión de continuar, cambiar o detener la THM depende de los objetivos clínicos, las características individuales y la evolución de cada paciente.
- La mayoría de las mujeres posmenopáusicas pueden usar THM. Aquellas mujeres que presenten contraindicaciones deben recibir consejería para usar terapias alternativas seguras, eficaces y científicamente validadas.

### Referencias

1. Parra M. *¿Se Justifica el uso de TRH en el envejecimiento activo?* Medwave. 2010 Mar;10(03):e445.
2. Brantes S, Parra M, et al. *Orientaciones técnicas para la atención integral de la mujer en edad de climaterio en el nivel primario de la red de salud (APS).* En <https://www.minsal.cl/sites/default/files/files/OTCLIMATERIOinteriorValenteindd04022014.pdf>
3. Parra M, Lagos N, Levancini M, et al. *Menopausia y Terapia Hormonal de la Menopausia Las recomendaciones 2018 de la Unidad de Endocrinología Ginecológica de Clínica Alemana de Santiago -Sociedad Italiana de la Menopausia y la Sociedad Chilena de Endocrinología Ginecológica.* REV CHIL OBSTET GINECOL 2018; 83(5): 527 – 550.

## Artículo de revisión

# Diagnóstico y manejo del cáncer de mama

**Dra. Tatiana Fuentes M.** <sup>(1)</sup>

**Dra. Jamile Camacho N.** <sup>(2)</sup>

**Dra. Carolina Barriga S.** <sup>(2)</sup>

**Dr. Fernando Cádiz V.** <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> Residente cirugía oncológica de mama, Facultad de Medicina Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo

<sup>(2)</sup> Centro de la Mama, Clínica Alemana de Santiago  
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: fcadiz@alemana.cl

### Abstract

Los cánceres de mama son los más frecuentes en mujeres a nivel nacional y son heterogéneos. Se pueden categorizar en 3 subtipos de tumores principales, según el estado de los receptores de estrógeno o progesterona (HR) y la expresión del factor del crecimiento epidermal humano (ERBB2). La terapia sistémica para el cáncer de mama (CM) no metastásico depende del subtipo: pacientes con HR positivo reciben terapia endocrina, ERBB2 positivo reciben anticuerpos dirigidos a ERBB2 o terapia con inhibidores de moléculas pequeñas combinada con quimioterapia, y el triple negativo solamente recibe quimioterapia. Las pacientes con este último subtipo tienen una mayor probabilidad de reaparición del CM. En pacientes que presentan la enfermedad no metastásica, los objetivos terapéuticos son la erradicación por resección del tumor y la prevención de la recurrencia. El CM metastásico se trata según el subtipo, con el objetivo de prolongar la vida y paliar los síntomas.

Una temprana detección mediante una mamografía y mejoras en imagenología, permiten evaluar la extensión del tumor e identificar dificultades adicionales. A nivel quirúrgico, las nuevas técnicas de localización para la

tumorectomía mejoran la satisfacción del paciente y disminuyen los retrasos quirúrgicos.

La mastectomía ha evolucionado de técnicas radicales a técnicas de conservación de pezones, ofreciendo opciones quirúrgicas antes no disponibles.

Breast cancers are the most common ones in women nationwide and are heterogeneous. They can be categorized into 3 major tumor subtypes according to estrogen or progesterone's (HR) receptor status and the human epidermal growth factor expression (ERBB2). Systemic therapy for non-metastatic breast cancer (MC) depends on the subtype: HR-positive patients receive endocrine therapy, ERBB2-positive patients receive antibodies directed at ERBB2 or therapy with small molecule inhibitors combined with chemotherapy, and triple-negative patients receive only chemotherapy. Patients with the last subtype are more likely to have CM recurrence. In patients with non-metastatic disease, the therapeutic goals are resection eradication of the tumor and recurrence prevention. Metastatic CM is treated according to subtype, aiming to prolong life and alleviating symptoms.

Mammography early detection and imaging improvements make possible to assess the tumor extension and identify additional difficulties. At the surgical level, new localization techniques for lumpectomy improve patient's satisfaction and decrease surgical delays. Mastectomy has evolved from radical techniques to nipple conservation techniques, offering surgical options not previously available.

## Resumen

El cáncer de mama se categoriza en 3 subtipos principales, su manejo ha evolucionado con los avances tecnológicos y el mayor entendimiento de la biología tumoral. Los subtipos tienen perfiles de riesgo y estrategias de tratamiento distintos. La terapia óptima para cada paciente depende del subtipo de tumor, el estadio anatómico del cáncer y las preferencias del paciente.

## Introducción

El cáncer de mama (adenocarcinoma) es una enfermedad maligna en donde la proliferación acelerada, desordenada y no controlada de células pertenecientes a distintos tejidos de la glándula mamaria, tales como células del epitelio de los conductos o lobulillos mamarios, forman un tumor que invade los tejidos vecinos y metastatiza a órganos distantes del cuerpo<sup>1</sup>. Los tipos histológicos de mayor frecuencia son el carcinoma ductal y el carcinoma lobulillar, con menor frecuencia puede originarse en los tejidos estromales, que incluyen a los tejidos conjuntivos grasos y fibrosos de la mama.<sup>2</sup>

El CM es considerado en la actualidad una entidad multifactorial, donde herencia, ambiente y hábitos de vida, interaccionan sobre los individuos con grados variables de susceptibilidad<sup>3</sup>. Entre sus múltiples agentes causales se reconocen factores genéticos, familiares y conductuales. Así, cerca de 5-10% obedece a causas hereditarias y sobre un 85% son esporádicos.

Actualmente las nuevas áreas de investigación incluyen el desarrollo de una mejor comprensión del carcinoma ductal *in situ*, en un esfuerzo por abordar el sobretratamiento<sup>4</sup>.

Desde el punto de vista quirúrgico, la cirugía mamaria ha evolucionado desde las cirugías más radicales a las menos agresivas, menos mutilantes, obteniendo resultados oncológicos aún mejores con menor morbilidad. Para la mujer promedio el riesgo de por vida de desarrollar cáncer de mama es de aproximadamente el 12%. Una detección

temprana y un tratamiento efectivo son claves para la disminución de la mortalidad del CM, tal como ocurre en los países desarrollados.

## Epidemiología

A nivel mundial el CM es el más común en las mujeres, seguido del cáncer de piel no melanoma, y la principal causa de muerte por cáncer en las mujeres, concentrando las muertes entre los 40 a 49 años de edad.<sup>5</sup>

El CM se trata con un enfoque multidisciplinario que incluye oncología quirúrgica, oncología radioterápica y oncología médica, que se ha asociado con una reducción de la mortalidad por CM<sup>6</sup>.

Más de 250.000 nuevos casos de CM fueron diagnosticados en Estados Unidos en 2017, y el cáncer de mama será diagnosticado en el 12% de todas las mujeres en Estados Unidos durante su vida<sup>7</sup>. En Chile, la tasa estandarizada de incidencia a nivel mundial es de 39 x 100.000 mujeres/año y en Chile de 40.1 x 100.000 mujeres/año, siendo de 51.8 en mujeres de 35 a 64 años (Globocan, 2008). Por su parte, la mortalidad ha descendido en muchos países europeos. Esta declinación se ha atribuido a efecto combinado de mejor tamizaje (*screening*) y mejores tratamientos. En Chile, la tasa ajustada de mortalidad también muestra un descenso desde 14,12/100.000 mujeres en el año 2000, a 12,63 en el año 2012, de acuerdo a cifras del Departamento de Estadísticas e Información de Salud (DEIS), del Ministerio de Salud de Chile (MINSAL).

Los factores de riesgos del CM se pueden clasificar en mayores (aumentan 2 o más veces el riesgo) y menores (aumentan menos 2 de veces el riesgo). Dentro de los mayores factores de riesgo está el ser **portadores de mutaciones** de alta penetrancia en los genes **BRCA1** y **BRCA2**. La **historia familiar** del paciente: si tiene algún familiar de 1° o 2° grado con CM bilateral, CM antes de los 50 años sin mutaciones demostradas, familiares con CM en dos generaciones, cáncer de mama y ovario, o familiar varón con CM, por lo que se recomienda investigar la historia familiar de cáncer en tres generaciones sucesivas. La **radioterapia de tórax** antes de los 30 años de edad por cáncer, usualmente de origen linfático es otro factor. También están los **antecedentes de lesiones histológicas precursoras** (hiperplasias atípicas, neoplasia lobulillar *in situ*, atipia plana) y **antecedente personal de CM**; en mujeres mayores de 40 años con antecedente personal de CM, el

riesgo relativo de un nuevo cáncer fluctúa entre 1.7 y 4.5; si la mujer es menor de 40 años, el riesgo relativo se eleva a 8.0. La **densidad mamográfica aumentada** es el factor de riesgo más controversial, este aumento ha sido identificado como factor de riesgo de CM en diferentes publicaciones. Sin embargo, existe controversia en relación a la cuantificación del riesgo según la magnitud de la densidad. Existe necesidad de ensayos clínicos prospectivos para definir el grado de riesgo de CM según el tipo o extensión del aumento de densidad mamográfica.

Entre los factores de riesgo menores se encuentra la **edad** de la paciente, el cual aumenta con la edad: menores de 49 años- RR 1,9 (1 de cada 53 mujeres), de 50 a 69 años - 2.3 (1 de cada 44 mujeres), de 60 a 69 años - 3.5 (1 de cada 29 mujeres), 70 años o más - 6.8 (1 de cada 15 mujeres)<sup>8</sup>. Otro factor es el **sexo femenino**, CM es 100 veces más frecuente en mujeres que en hombres<sup>9</sup>. Las mujeres de **raza blanca** tienen una tasa más alta de presencia de CM en Estados Unidos, aunque el CM es el cáncer más común entre las mujeres de todos los grupos étnicos principales. Gran parte de las diferencias étnicas en las tasas de cáncer de mama se atribuyen a factores asociados con el estilo de vida.<sup>10</sup> El **peso**, específicamente la obesidad (índice de masa corporal definido  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), se asocia con un aumento general de la morbilidad y la mortalidad. Sin embargo, el riesgo de cáncer de mama asociado con el Índice de Masa Corporal (IMC) parece depender del estado menopáusico de las mujeres. También las mujeres con **tejido mamario denso** mamográfico, generalmente definido como tejido denso que comprende  $\geq 75$  por ciento de la mama, tienen un riesgo de cuatro a cinco veces mayor de cáncer de mama en comparación con las mujeres de edad similar con menos o ningún tejido denso<sup>11</sup>. Las hormonas exógenas pueden influir en la densidad<sup>12</sup>. Los **niveles elevados de andrógenos** (es decir, testosterona) se han asociado con un mayor riesgo de cáncer de mama posmenopáusico y premenopáusico, aunque esto no se ha demostrado sistemáticamente.

### Tipos de cáncer de mama/ clasificación (histológica y molecular)

La histología más común del cáncer de mama es el carcinoma ductal invasivo (50%-75% de las pacientes), seguido por el carcinoma lobular invasivo (5%-15% de las pacientes), con carcinomas ductales/lobulares mixtos y otras histologías más raras que constituyen el resto de las pacientes<sup>13</sup>.

Desde el punto de vista molecular, el cáncer de mama se clasifica en tres subtipos principales basados en la presencia o ausencia de marcadores moleculares para los receptores de estrógeno o progesterona y el factor de crecimiento epidérmico humano 2 (ERBB2; anteriormente HER2): receptor hormonal positivo/ERBB2 negativo (70% de las pacientes), ERBB2 positivo (15%-20%) y triple negativo (tumores que carecen de los tres marcadores moleculares estándar; 15%)<sup>14</sup>.

### Presentación clínica

Más de la mitad de los CM en los Estados Unidos se diagnostican con mamografías, y aproximadamente un tercio se diagnostican como una masa palpable de mama<sup>15</sup>. Esta masa más la secreción del pezón, la inversión del pezón, la asimetría mamaria, el eritema y el engrosamiento de la piel de la mama (piel de naranja), son presentaciones menos comunes del cáncer de seno<sup>16</sup>. Alrededor del 62% por ciento de los CM están confinados a la mama al momento del diagnóstico, mientras que un 31% adicional se ha diseminado a los ganglios linfáticos regionales. Sólo el 6% son metastásicos en el momento del diagnóstico, definidos como compromiso de sitios distantes de la mama y sus ganglios linfáticos regionales<sup>7</sup>.

El CM se clasifica en etapas I-IV, donde IV denota enfermedad metastásica distante. Los CM en estadio I, definidos anatómicamente como un tumor de mama de menos de 2 cm y sin afectación ganglionar, tienen una supervivencia específica a 5 años de al menos un 99%, 94% y 85% para los subtipos HR+, ERBB2+ y triple negativo, respectivamente. Los cánceres de mama en estadio IV tienen una mediana de supervivencia global de aproximadamente 5 años para los subtipos HR+ o ERBB2+ y 1 año para los subtipos triple negativos<sup>17</sup>.

### Métodos diagnósticos

El CM es un diagnóstico histológico realizado de acuerdo con criterios patológicos estandarizados.

El **autoexamen mamario** se considera un complemento en el control mamario. En las mujeres que aún no tienen su menopausia, se recomienda efectuarlo durante los primeros días siguientes a la menstruación, cuando ya ha disminuido la congestión mamaria premenstrual. En las mujeres que ya han tenido su menopausia se recomienda realizarlo una vez al mes y fijar una fecha para ello, por ejemplo, el primer día del mes. El autoexamen mamario debe enseñarse y practicarse cuidadosamente.



Los hallazgos **mamográficos** clásicos del cáncer de mama incluyen la presencia de una masa o densidad de tejido blando y microcalcificaciones agrupadas. La característica más específica es una masa de tejido blando espiculada, con casi el 90% representando un cáncer invasivo<sup>18</sup>.

La **ecografía** de las mamas se utiliza a menudo para distinguir una lesión benigna de una maligna. Las características ecográficas de la malignidad incluyen la presencia de espiculación, hipoecogenicidad, microlobulación, calcificaciones internas, sombreado, una lesión más alta que su anchura y márgenes angulares<sup>19</sup>.

La **resonancia magnética (RMN)** se usa típicamente para evaluar a las mujeres en alto riesgo de CM. Aunque casi todos los CM invasivos mejoran con la RMN con contraste de gadolinio, la RMN no es lo suficientemente específica para evitar la necesidad de una biopsia. Las características de la RMN del cáncer de mama incluyen márgenes irregulares o espiculados, realce similar a un borde, realce interno heterogéneo y realce de los tabiques internos<sup>20</sup>.

En la paciente con una masa mamaria palpable o una anomalía mamográfica sospechosa, la técnica diagnóstica obligatoria es la **biopsia** percutánea. La biopsia quirúrgica no debe utilizarse como herramienta de diagnóstico, a menos que no sea factible una biopsia guiada por palpación percutánea o por imágenes<sup>21</sup>. Los métodos de biopsia de mama incluyen biopsia con punzón de piel, aspiración con aguja fina (AAF), biopsia con aguja gruesa (BNC) y biopsia quirúrgica. En general, la biopsia percutánea debe ser realizada como el enfoque de primera línea, seguido de una cirugía definitiva.

## Tratamiento

### Principios del tratamiento

Para el CM no metastásico, los principales objetivos de la terapia son erradicar el tumor y de los ganglios linfáticos regionales y prevenir la recurrencia metastásica.

La terapia local para el CM no metastásico consiste en la resección quirúrgica (mastectomía o lumpectomía), muestreo (biopsia linfonodo centinela) o la extirpación de los ganglios linfáticos axilares (disección axilar), teniendo en cuenta la radiación postoperatoria. La terapia sistémica puede ser preoperatoria (neoadyuvante), postoperatoria (adyuvante) o ambas. El subtipo de CM guía la terapia sistémica a administrar. También se realizan terapias dirigidas a un factor.

Para el CM metastásico, los objetivos terapéuticos son prolongar la vida y paliar los síntomas. Actualmente, el CM metastásico sigue siendo incurable en prácticamente todas las pacientes afectadas. Las modalidades de terapia local (cirugía y radiación), se utilizan típicamente para la paliación sólo en la enfermedad metastásica.

### Cirugía para el CM

En la mayoría de las mujeres con CM se emplea algún tipo de cirugía como parte del tratamiento. Existen diferentes tipos de cirugía de mama, y se pueden realizar por diferentes razones, dependiendo de la situación. La lumpectomía, también denominada cirugía conservadora, consiste en la extirpación del tumor y una pequeña cantidad de tejido circundante únicamente. La mastectomía se refiere a la extirpación de la totalidad del tejido mamario. En la actualidad, la mastectomía es un procedimiento más refinado y menos invasivo que en el pasado, puesto que, en la mayoría de los casos, ya no se extirpan los músculos ubicados bajo la mama. Otra opción de cirugía es la mastectomía radical modificada (MRM), que consiste en la extirpación completa del seno y la fascia subyacente del músculo pectoral mayor junto con la extirpación de los ganglios linfáticos axilares de nivel I y II. La extirpación de ganglios linfáticos, o la disección del ganglio linfático centinela, puede llevarse a cabo durante una cirugía conservadora o una mastectomía en caso de que en la biopsia se haya detectado diseminación del cáncer fuera del conducto lácteo. La reconstrucción mamaria consiste en reconstruir la mama después de una mastectomía y, algunas veces, después de una cirugía conservadora. Este procedimiento se realiza simultáneamente con la cirugía de extirpación del tumor o posteriormente. Además se pueden realizar mastectomía preventiva, que es una extirpación preventiva de la mama para reducir el riesgo de cáncer de mama en pacientes que presentan un riesgo elevado y la extirpación preventiva de los ovarios, cirugía preventiva que disminuye la concentración de estrógeno en el cuerpo; en consecuencia, el estrógeno no puede estimular la formación del cáncer de mama<sup>22,23,24</sup>.

### Radioterapia

El objetivo de la radioterapia adyuvante (RT) es erradicar cualquier depósito tumoral que quede después de la cirugía en pacientes tratadas mediante cirugía conservadora de la mama o mastectomía total. Hacerlo reduce el riesgo de recurrencia locorregional y mejora la supervivencia específica del cáncer de mama y la supervivencia general<sup>25</sup>. Para la mayoría de las mujeres que reciben RT completa,

también se ofrece un aumento de la RT en el lecho tumoral para reducir aún más el riesgo de recurrencia del tumor en el seno. Las posibles excepciones incluyen pacientes de  $\geq 60$  años de edad con tumores pequeños, de bajo grado y con receptores hormonales positivos resecaados con márgenes negativos. Se utilizan dos tipos de radioterapia: externa, la radiación proviene de una máquina que está fuera del cuerpo; y la radiación interna (braquiterapia), donde la fuente radiactiva se coloca dentro del cuerpo por un corto tiempo<sup>22,23,24</sup>.

### Quimioterapia para el CM

Se recomienda quimioterapia (terapia sistémica) después de la cirugía (**quimioterapia adyuvante**), para tratar de eliminar las células cancerosas que puedan haber quedado o que se hayan propagado, pero que no pueden verse, ni siquiera en estudios por imágenes. La quimioterapia adyuvante puede reducir el riesgo de recurrencia del CM. También se utiliza antes de la cirugía (**quimioterapia neoadyuvante**), para reducir el tamaño del tumor y permitir que se realice una cirugía conservadora de seno. Por este motivo, la quimioterapia neoadyuvante se emplea a menudo para tratar los cánceres que son demasiado extensos como para ser extraídos mediante cirugía al momento del diagnóstico (**cánceres localmente avanzados**). Al igual que con la quimioterapia adyuvante, la quimioterapia neoadyuvante puede reducir el riesgo de que regrese el CM. La quimioterapia citotóxica se puede utilizar en las siguientes situaciones: CM con HR negativos, estas pacientes no son candidatas para la terapia endocrina; y en pacientes con CM sintomático con HR positivos, en las que es poco probable que la terapia endocrina de lugar a una respuesta clínica rápida. Estos incluyen a los pacientes que se presentan con una progresión rápida de la enfermedad después de más de una terapia endocrina (es decir, enfermedad resistente a la endocrina) o con una gran carga tumoral que involucra órganos viscerales y amenaza la función de los órganos<sup>26</sup>.

En CM metastásico los objetivos del tratamiento son prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida reduciendo los síntomas relacionados con el cáncer. Para lograr estos objetivos, se necesita un enfoque individualizado, ya que no se puede aplicar una estrategia única para todas las mujeres.

En la mayoría de los casos, la quimioterapia es más eficaz cuando se usan combinaciones de medicamentos, y aunque estas combinaciones a menudo se emplean para tratar el CM en etapa temprana, este cáncer en etapa avanzada

se trata más a menudo con medicamentos individuales, algunas combinaciones son comúnmente usadas para tratar el CM avanzado.

### Terapia endocrina

La terapia endocrina es una forma de terapia sistémica. Las células del CM HR positivas tienen receptores (proteínas) que se adhieren al estrógeno, lo que aumenta su tasa de proliferación. Por esta razón, los altos niveles de estrógeno ayudan a las células tumorales a crecer y a propagarse. La mayoría de los tipos de terapia endocrina para el CM disminuyen los niveles de estrógeno o evita que el estrógeno actúe en las células tumorales. Entre ellos están los medicamentos que bloquean los receptores de estrógeno<sup>27,28</sup> (por ej. Tamoxifeno, modulador selectivo de receptores de estrógenos), los que reducen los niveles de estrógenos como inhibidores de la aromatasa (Letrozol, Anastrozol y Exemestano), y supresión ovárica que puede ser extirpación (ooforectomía) o supresión de la función ovárica (análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) goserelina (Zoladex) y leuprolida (Lupron).

En pacientes con CM con HR positivo, continuar con el tamoxifeno hasta los 10 años en lugar de detenerse a los 5 años produce una reducción adicional en la recurrencia y la mortalidad, particularmente después del décimo año. Estos resultados, tomados junto con los resultados de ensayos previos de 5 años de tratamiento con tamoxifeno versus ninguno, sugieren que 10 años de tratamiento con tamoxifeno pueden reducir aproximadamente a la mitad la mortalidad por cáncer de mama durante la segunda década después del diagnóstico<sup>29</sup>.

### Terapia dirigida

CM ERBB2 positivo: Herceptin (trastuzumab) es un medicamento de terapia dirigida que se utiliza para tratar el CM de receptores positivos ERBB2. Los resultados de un análisis de dos estudios amplios a largo plazo demuestran que agregar Herceptin a la quimioterapia para tratar a mujeres con diagnóstico de CM positivo para ERBB2 en etapa temprana mejora la supervivencia general y la supervivencia sin enfermedad, en comparación con la quimioterapia sola<sup>30</sup>. Aproximadamente 80% de los cánceres de seno tienen receptores de estrógeno<sup>31</sup>.

**CM HR positivo:** inhibidores de CDK4/6, como el palbociclib (Ibrance), el ribociclib (Kisqali) y el abemaciclib (Verzenio) son medicamentos que bloquean las proteínas quinasas

dependientes de ciclinas (CDK), específicamente CDK4 y CDK6<sup>32</sup>. El bloqueo de estas proteínas ayuda a detener la división de las células y desacelera el crecimiento del cáncer. Aptos en pacientes con CM avanzado.

### CM con mutaciones en el gen BRCA

Las proteínas PARP normalmente ayudan a reparar el ADN dañado dentro de las células. Los genes *BRCA* (*BRCA1* y *BRCA2*) también ayudan a reparar el ADN (en forma ligeramente diferente), pero mutaciones en uno de esos genes pueden evitar que esto ocurra. Los inhibidores de PARP actúan bloqueando las proteínas PARP. Debido a que las células tumorales con un gen *BRCA* mutado ya confrontan problemas para reparar el ADN dañado, bloquear las proteínas PARP a menudo conduce a la muerte de estas células. El olaparib (Lynparza) y el talazoparib (Talzenna) son medicamentos conocidos como *inhibidores de PARP*<sup>22,23</sup>.

### Tratamiento del CM durante el embarazo

El objetivo del tratamiento de una mujer embarazada con CM es el mismo que cuando se trata a una mujer que no está embarazada: curar el cáncer, siempre que sea posible, o controlarlo y evitar que se propague si no se puede curar. Sin embargo, la inquietud adicional de proteger a un bebé en crecimiento puede complicar más el tratamiento.

Las mujeres embarazadas pueden recibir tratamiento para el CM en forma segura, aunque los tipos de tratamientos utilizados y el momento oportuno para el tratamiento pueden ser afectados por el embarazo. Las recomendaciones dependerán del tamaño del tumor, la localización, si se ha propagado y cuánto, avance del embarazo, estado general de salud y preferencias del paciente.

Por lo general, la cirugía para el CM es segura durante el embarazo. La quimioterapia parece ser segura para el bebé si se administra en el segundo o el tercer trimestre de embarazo, pero no es seguro administrarla durante el primer trimestre. Otros tratamientos del CM, como terapia endocrina, terapia dirigida y radioterapia, tienen más probabilidades de afectar al bebé y generalmente no se administran durante el embarazo<sup>33,34,35,36</sup>.

### Estudio genético

En el caso del CM de origen hereditario, las mutaciones más comunes son de los genes *BRCA1* y *BRCA2*, aunque también puede responder a otras. Hasta ahora, se conoce que las alteraciones genéticas que aumentan el riesgo de tumores mamarios también pueden asociarse al desarrollo

de otros cánceres, como digestivos, de piel (melanoma) y próstata, además de ovario.

Es importante aclarar que, si existe una alteración genética asociada a un cáncer, eso no quiere decir que la persona vaya forzosamente a sufrir la enfermedad, pero sí se eleva considerablemente el riesgo. Una paciente sana con mutación de *BRCA* tiene hasta 80% de probabilidad de desarrollar cáncer de mama –siendo que en la población general es de entre 7% y 12%– y hasta un 40% para cáncer de ovario, versus el 1% para el resto de las personas. En los hombres, el riesgo de cáncer de mama crece hasta un 8%. Para tumores de próstata también aumentan las posibilidades y se adelanta la edad de presentación. Hay exámenes que se pueden realizar en búsqueda de mutaciones genéticas, estos se pueden hacer en sangre o saliva. Se necesita estudiar células con núcleo donde se encuentra el DNA que puede ser utilizado para realizar dicho estudio. Generalmente se recomienda cuando hay determinados tipos de cáncer hereditarios en la familia y se presume la presencia de una mutación genética. Es importante buscar un asesoramiento genético, proceso de comunicación que ayuda a las personas a comprender y adaptarse a las implicancias médicas, psicológicas y familiares de la contribución genética a enfermedades<sup>37</sup>.

Los indicadores para el estudio genético son:

- Edad de diagnóstico o fallecimiento precoz (< 50 años)
- Dos o más parientes cercanos afectados
- Dos o más generaciones con parientes afectados del mismo linaje (materno o paterno)
- Tumores muy poco comunes
- Severidad de la condición
- Condiciones multifocales o bilaterales
- Ocurrencia de la enfermedad en el sexo menos común
- Patrón “sugerente” de herencia mendeliana
- Ausencia factores de riesgo ambientales

### Pronóstico

Por definición, un factor pronóstico es capaz de proporcionar información sobre el resultado clínico en el momento del diagnóstico, independientemente de la terapia<sup>38</sup>.

Para las mujeres con CM no metastásico recién diagnosticado, utilizamos rutinariamente los siguientes factores clínicos para ayudar a determinar el pronóstico:

- Edad menor de 35 años
- Etapa tumoral - En general, la etapa es un factor

pronóstico. Las tasas de supervivencia relativa a cinco años son de 95, 85, 70, 52, 48 y 18 % para las mujeres que presentan enfermedad anatómica en estadio I, IIA, IIB, IIIA, IIIB y IV, respectivamente<sup>39</sup>.

- Tamaño del tumor - El tamaño del tumor (T), definido como el diámetro más grande del tumor primario del seno, fue reconocido tempranamente como un factor pronóstico importante en el CM.<sup>40,41</sup>
- El CM inflamatorio (CMI, T4d) es una forma rara pero muy agresiva de CM, caracterizada por un cuadro clínico de inflamación en la mama y un pronóstico precario.
- El compromiso ganglionar (es decir, el número de ganglios axilares ipsilaterales con crecimiento tumoral metastásico), es un factor pronóstico negativo fuerte e independiente. Entre las mujeres sin evidencia de enfermedad metastásica (M0), la tasa de supervivencia a cinco años para las que se presentan con enfermedad localizada (es decir, sólo de mama) versus enfermedad regional (es decir, compromiso de los ganglios patológicos) es de 99 y 85 por ciento, respectivamente<sup>42</sup>.
- La presencia de enfermedad metastásica es un factor de mal pronóstico.
- Grado histológico.
- La presencia de invasión linfovascular parece ser un indicador de mal pronóstico, particularmente en tumores de grado superior.
- La expresión de receptores de estrógeno (RE) y receptores de progesterona (RP), generalmente se asocian con mejores resultados de CM, al menos a corto plazo.
- La sobreexpresión de ERBB2 contiene un pronóstico desfavorable, particularmente si los pacientes no son tratados con quimioterapia y agentes dirigidos para ERBB2. En ausencia de terapia sistémica, la sobreexpresión de ERBB2 es un marcador de mal pronóstico para pacientes, independiente del compromiso de los linfonodos. Además, los datos sugieren que el ERBB2 retiene el valor pronóstico incluso en presencia de tumores pequeños  $\leq 1$  cm<sup>43,44</sup>.
- Los marcadores predictivos más bien establecidos hasta ahora en el CM temprano son el HR (para la terapia endocrina) y el ERBB2 (para la terapia dirigida).

En el caso de las pacientes con CM metastásico

- Los factores pronósticos más útiles se basan clínicamente. Aunque las células tumorales circulantes (CTC) también son pronósticas, su función en el tratamiento clínico de los pacientes con CMB no está clara y requiere aclaración adicional<sup>45</sup>.

### Seguimiento

Los objetivos del seguimiento en los pacientes sobrevivientes al CM son: detección y manejo de recurrencia local, a distancia y de segundas neoplasias primarias de mama; detección y manejo de efectos secundarios del tratamiento a largo plazo; manejo de la terapia hormonal adyuvante; reconocer síndromes genéticos asociados y promocionar un estilo de vida saludable.

El requisito mínimo para el seguimiento regular de un cáncer de mama primario es una revisión clínica cada tres meses durante el primer año, luego cada seis meses por cinco años y luego revisión anual. Además se debe realizar la historia clínica y la exploración física. En enfermedad metastásica sin enfermedad medible se recomienda realizar CA 15-3 en el seguimiento. También se recomienda al paciente realizar el autoexamen de mamas mensualmente.

Toda paciente debería contar con una cuidadosa historia clínica y debe ser examinada cada 3 a 6 meses en los primeros 3 años después de la terapia primaria, cada 6 y 12 meses en los próximos dos años y luego anualmente.

Las pacientes con alto riesgo de síndrome de CM familiar deberían ser derivadas a asesoramiento genético.

Las mujeres tratadas con terapia conservadora deberían tener su primera mamografía post-tratamiento no antes de 6 meses después de la radioterapia. Posteriormente la mamografía debería ser realizada cada 6 a 12 meses para vigilar las posibles anomalías, en los tres primeros años. La mamografía debería ser realizada anualmente si se logra la estabilidad en los resultados mamográficos después de finalizada la terapia locorregional y luego continuar cada dos años. El riesgo de recurrencia de CM continúa a los 15 años después del tratamiento primario.

En CM ductal *in situ* la primera mamografía de seguimiento debe realizarse a los 6 meses de finalizada la radioterapia adyuvante, sugiriendo seguimiento clínico cada 6 meses los primeros 3 años y después seguimiento anual. Se debe hacer mamografía anual<sup>2</sup>.

### Conclusiones

El CM aún sigue siendo un desafío, ya que no se conoce a cabalidad su fisiopatología, debido a que la patología no es solo hormonal, también incluye el factor genético. Se han conseguido mejoras en la supervivencia de muchas pacientes diagnosticadas con CM, sin embargo en casos



de CM inflamatorio y triple negativo a menudo siguen necesitando opciones de tratamiento adicionales.

Aún cuando se ha logrado disminuir las tasas de mortalidad con tratamiento, este no es exitoso completamente por la resistencia a medicamentos, la incidencia de factores ambientales y familiares que conlleva la enfermedad. Lo principal es el *screening* temprano en mujeres asintomáticas, para un diagnóstico oportuno de la patología.

## Referencias

- Cotran R, Kumar V, Collins T. *Pathologic Basis of Disease*. 6<sup>th</sup> Ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company 1999; p 1107.
- Guías clínicas AUGE: Cáncer de mama, Minsal: noviembre 2015.
- Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ, editores. *WHO Classification of Tumours of the Breast*. 4<sup>th</sup> Ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2012.Vol 4.
- Parker C. Management of Breast Cancer. *Surg Clin N Am*. 2018; 98(4): xvii-xviii. Available at <https://doi.org/10.1016/j.suc.2018.06.008>
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
- Kesson EM, Allardice GM, George WD, et al. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women. *BMJ* 2012; 344:e2718.
- National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer stat facts: female breast cancer. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html> Accessed January 23, 2018.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer Statistics, 2017*. *CA Cancer J Clin*. 2017 Jan;67(1):7-30.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer statistics, 2018*. *CA Cancer J Clin*. 2018 Jan;68(1):7-30.
- Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006; 295:2492.
- Wong CS, Lim GH, Gao F, et al. Mammographic density and its interaction with other breast cancer risk factors in an Asian population. *Br J Cancer* 2011; 104:871.
- Boyd NF, Dite GS, Stone J, et al. Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:886.
- Dillon D, Guidi AJ, Schnitt SJ. Pathology of invasive breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the Breast*. 5th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health; 2014
- Waks AG, Winer EP. Breast cancer treatment: A review. *JAMA* 2019;321(3):288-300.
- Caughran J, Braun TM, Breslin TM, et al. The effect of the 2009 USPSTF breast cancer screening recommendations on breast cancer in Michigan: a longitudinal study. *Breast J*. 2018;24(5):730-737.
- Morrow M. Physical examination of the breast. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the Breast*. 5th Ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health; 2014:chap 3.
- Chavez-MacGregor M, Mittendorf EA, Clarke CA, et al. Incorporating tumor characteristics to the American Joint Committee on Cancer Breast Cancer Staging System. *Oncologist*. 2017;22(11):1292-1300.
- Esserman LJ, Joe BN. Clinical features, diagnosis, and staging of newly diagnosed breast cancer. Literature review current through: Jan 2019. | This topic last updated: Feb 02, 2017.
- Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, et al. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 1995; 196:123.
- Macura KJ, Ouwerkerk R, Jacobs MA, et al. Patterns of enhancement on breast MR images: interpretation and imaging pitfalls. *Radiographics* 2006; 26:1719.
- Gutwein LG, Ang DN, Liu H, et al. Utilization of minimally invasive breast biopsy for the evaluation of suspicious breast lesions. *Am J Surg* 2011; 202:127.
- Morrow M, Burstein HJ, Harris JR. Chapter 79: Malignant Tumors of the Breast. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 10th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer*. Version 2.2016. Accessed at [www.nccn.org](http://www.nccn.org) on June 1, 2016.
- Wolff AC, Domchek SM, Davidson NE, et al. Chapter 91: Cancer of the Breast. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE, eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2014.
- Darby S, McGale P, et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378:1707.
- Schott AF, Hayes DF, Vora SR. Systemic treatment of metastatic breast cancer in women: Chemotherapy. Literature review current through: Jan 2019. | This topic last updated: Aug 21, 2017.
- Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013;381:805-816. Erratum in: *Lancet*. 2013 Mar 9;381(9869):804.
- Gray RG, Rea D, Handley K, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 5). Meeting abstracts.
- Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013, vol. 381 p. 805-816.
- Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol*. 2014;32(33):3744-52.
- Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, featuring incidence of breast cancer subtypes by race/ethnicity, poverty, and state. *Journal of the National Cancer Institute* 2015; 107(6):dju048.
- Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:520-52.
- Castillo JJ, Rizack T. Chapter 64: Special Issues in Pregnancy. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE, eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2014.
- Guidroz JA, Scott-Conner CEH, Weigel RJ. Management of pregnant women with breast cancer. *J Surg Oncol*. 2011;103:337-340.
- Loibl S, Han SN, von Minckwitz G, et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: An observational study. *Lancet Oncol*. 2012;13:887-896.
- Zagouri F, Psaltopoulou T, Dimitrakakis C, et al. Challenges in managing breast cancer during pregnancy. *J Thorac Dis*. 2013;5(Suppl 1):S62-67.
- Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, et al. A new definition of Genetic

- Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. J Genet Couns. 2006 Apr;15(2):77-83.*
38. Foukakis T, Bergh J. Prognostic and predictive factors in early, non-metastatic breast cancer. Literature review current through: Jan 2019. | This topic last updated: Sep 10, 2018.
  39. Newman LA. Epidemiology of locally advanced breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2009; 19:195.
  40. Fisher B, Slack NH, Bross ID. Cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis. *Cancer* 1969; 24:1071.
  41. Koscielny S, Tubiana M, Lê MG, et al. Breast cancer: relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer* 1984; 49:709.
  42. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin* 2017; 67:7.
  43. Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, et al. Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. *International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. J Clin Oncol* 1992; 10:1049.
  44. Chia S, Norris B, Speers C, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. *J Clin Oncol* 2008; 26:5697.
  45. Chia S. Prognostic and predictive factors in metastatic breast cancer. Literature review current through: Jan 2019. | This topic last updated: Feb 13, 2019.
-



## Artículo de Revisión

# Cambio del perfil epidemiológico de la embarazada y su impacto en la morbilidad materna en Chile

**Dr. Daniel Pedraza**  
**Dr. Rubén Marchant**  
**Dr. Víctor Dezerega**  
**Dr. Pedro González**  
**Dr. Julio Astudillo**

Unidad de Medicina Materna y Fetal (UMMF)  
Departamento de Ginecología y Obstetricia  
Clínica Alemana Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago de Chile

Contacto: dpedraza@alemana.cl

## Resumen

Desde hace algunos años que en Chile se ha producido un cambio en la epidemiología de la mujer embarazada, logrando equipararse a lo ocurrido en países desarrollados. Las mujeres se están embarazando a edades más tardías, lo que ha sido descrito como factor que aumenta el riesgo de resultados maternos y fetales adversos. Las patologías médicas concomitantes se han convertido en una causa importante de morbilidad y mortalidad materna, lo que no le ha permitido a Chile reducir este indicador de salud, y nos ha exigido un profundo análisis de sus causas y la implementación de nuevas estrategias. Así, el manejo de estas pacientes de mayor riesgo requiere de atención en centros que cuenten con unidades especializadas adecuadas, con guías de manejo actualizadas y especialmente médicos expertos en medicina materna y fetal, quienes coordinados con médicos internistas y especialistas en medicina crítica, permitirán disminuir la morbilidad materna.

La salud materna, y en particular la mortalidad materna, definida como la muerte de la mujer durante el proceso de embarazo, parto y puerperio, han sido por largos años y siguen siendo, motivo de especial preocupación en salud pública.

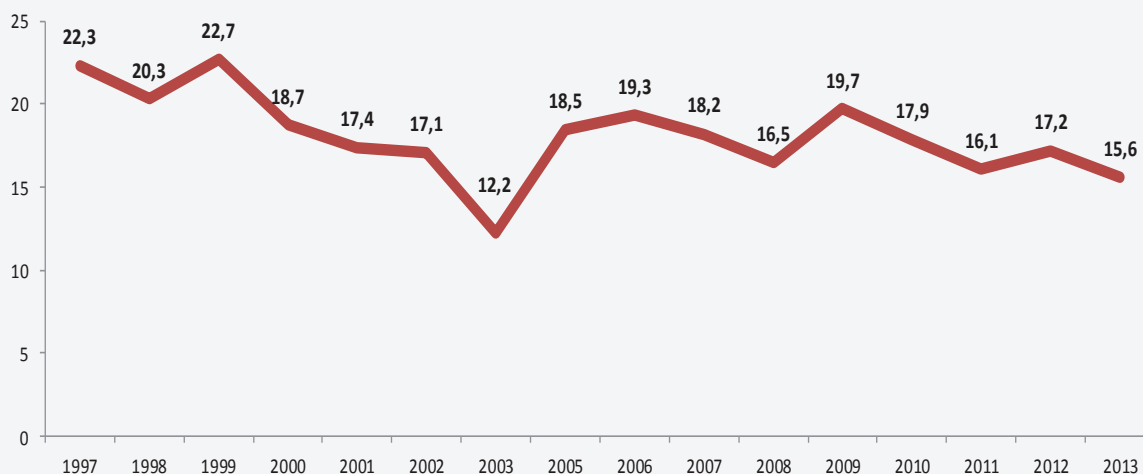
La comunidad internacional ha realizado repetidos esfuerzos globales para reducir la mortalidad materna. En el año 2000, la Organización de Naciones Unidas (ONU), impulsó los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM), que en su 5<sup>to</sup> ODM buscaba reducir la mortalidad materna en tres cuartos en el período 1990 – 2015 <sup>(1)</sup>. Estos esfuerzos se han visto reflejados en una disminución sustancial de muertes maternas en todas las regiones, alcanzando una reducción del 47% a nivel global durante el período 1990 – 2000 <sup>(2-5)</sup>. En el año 2015, luego de cumplido el plazo de los ODM, los estados acordaron la Agenda de Desarrollo 2030, que en su Objetivo de Desarrollo Sostenible 3 (ODS 3) busca

reducir la razón de mortalidad materna mundial a menos de 70 por 100.000 nacidos vivos<sup>(6)</sup>.

La situación de la mortalidad materna en Chile, al igual que en otros países de la región (Latinoamérica y el Caribe) con crecimiento económico sostenido, mejoras en acceso a la salud y reducción progresiva de la pobreza, la podríamos describir como intermedia entre países con alto ingreso económico y los países más pobres. La razón de mortalidad materna (RMM), calculada como número de muertes maternas por 100.000 nacidos vivos (nv),

mostró una dramática caída en Chile, que se inició en la década de los 40's, y se mantuvo en progresivo descenso hasta inicios del 2000, en que se estabilizó alrededor de 17/100.000 nv <sup>(7-9)</sup>. El gráfico 1 muestra la evolución de la RMM en Chile, entre los años 1997 y 2013. Si bien esta RMM es la menor de Latinoamérica, la detención en la reducción de muertes maternas observada en los últimos años determinó que Chile no alcanzara el ODM propuesto para el 2015, a la vez que ha generado una profunda preocupación y necesidad de análisis para comprender las posibles causas que la determinan.

**Gráfico 1. Razón de mortalidad materna en Chile entre los años 1997 y 2013**



Fuente: DEIS. MINSAL

### Análisis de los casos de mortalidad y morbilidad materna severa

Históricamente, el análisis retrospectivo de los registros de muerte materna ha sido usado para la implementación de cuidados durante el embarazo, parto y puerperio <sup>(9, 10)</sup>. Este análisis, necesario para implementar estrategias de cuidado materno efectivas cuando se busca reducir la mortalidad materna, ha llegado a ser de limitada utilidad en aquellos países que presentan pocos casos anuales de muertes maternas, como ocurre en Chile <sup>(10, 11)</sup>.

La evidencia publicada, muestra que el análisis de los casos de morbilidad materna severa es útil para identificar

madres en alto riesgo de mortalidad <sup>(11-15)</sup> y pudiera ser una estrategia efectiva para conocer la magnitud y distribución de las causas que exponen a estas madres a morir. Con el objetivo de estandarizar la terminología, en 2009 la Organización Mundial de la Salud (OMS), adoptó la definición operacional de "maternal near miss", entendida como "una mujer quien casi muere, pero sobrevivió a una complicación que ocurrió durante embarazo, parto y dentro de los 42 días del término del embarazo". Además la OMS desarrolló criterios diagnósticos uniformes para identificar estos casos, ya sea, basado en el diagnóstico específico, manejo requerido o evidencia de disfunción orgánica <sup>(16-20)</sup>.

### Cambio en el perfil epidemiológico en Chile

En las últimas cinco décadas, Chile ha experimentado progresivos cambios socio-económicos, culturales, implementación de programas de planificación familiar, entre otros factores, que han determinado un cambio de su perfil demográfico, el cual se ha equiparado a lo que ocurre en los países desarrollados.

Adicionalmente, en la actualidad las mujeres postergan la maternidad en pro del desarrollo personal (estudios, viajes, bienestar económico) y, por otro lado, la menopausia ya no es una barrera para el embarazo gracias al avance de las técnicas de fertilización asistida.

Esta transición demográfica, asociado a que las mujeres se estarían embarazando a edades mayores (la proporción de madres mayores de 35 años incrementó de un 10% a un 16% entre los años 1990 y 2009 en el país), ha determinado un cambio en el perfil epidemiológico de la embarazada en Chile <sup>(7, 21, 22)</sup>.

### Determinantes de mortalidad y morbilidad materna severa

La edad avanzada se describe como factor de riesgo de resultados maternos y fetales adversos, y si bien es cierto esto ha sido debatido debido a factores confundentes como la mayor paridad, mayor uso de técnicas de fertilización asistida, se ha logrado determinar que la edad mayor de 40 años es un factor de riesgo independiente para malos resultados del embarazo, particularmente para resultado materno <sup>(23)</sup>.

En las mujeres de 35 años o más que se embarazan, existe un mayor riesgo de presentar patologías propias de la gestación y patologías maternas crónicas, que se asocian a una mayor probabilidad de muerte materna. De acuerdo a un estudio nacional que analizó el período 2005-2010 en Chile, el riesgo de muerte materna se duplica en el rango de edad entre 30-34 años, aumenta 9 veces entre los 40-44 años y alcanza un aumento de 18 veces entre los 45-49 años <sup>(24)</sup>.

Por todo anterior, hoy en día los trastornos médicos en el embarazo se convierten en más comunes y potencialmente fatales. Las patologías médicas concomitantes, pasan a ser una causa importante de morbilidad y mortalidad materna (muerte materna de causa concurrente o indirecta). Los problemas médicos pueden presentarse antes o aparecer de novo durante el embarazo.

En la Tabla 1, que muestra el período 2000-2013 en Chile, se observa un aumento de la RMM de las muertes maternas indirectas, de 3,1 a 6,6 por 100.000 nv., manteniéndose estable la RMM por trastornos hipertensivos <sup>(25)</sup>.

Las mujeres mayores son más propensas a ser obesas y/o hipertensas y están más predispuestas a la diabetes gestacional y la enfermedad tromboembólica.

La obesidad (definida como índice de masa corporal (IMC) >30 Kg/m<sup>2</sup>), por otro lado, presenta un desafío transversal de todas las especialidades en la práctica clínica en el mundo entero. Su prevalencia ha incrementado a proporciones de pandemia en los últimos 20 años, según descripción de la OMS <sup>(26)</sup>. Datos rescatados de sistemas de monitoreo de evaluación de riesgo en mujeres embarazadas (PRAMS database) en Estados Unidos muestran una incidencia de 20% de obesidad en embarazadas. En algunas revisiones nacionales se describe una incidencia de hasta el 30% de obesidad en el embarazo.

La probabilidad de desarrollar diabetes durante el embarazo tiene relación con el peso al momento de la concepción<sup>(27)</sup>. Es así como un IMC aumentado pre-concepcional, aumenta 3 veces la probabilidad de desarrollar diabetes gestacional<sup>(28)</sup>. Síndromes hipertensivos del embarazo, incluyendo la pre eclampsia es 2 a 4 veces más frecuente en mujeres obesas que en mujeres con IMC normales <sup>(29)</sup>.

En general, la incidencia antenatal de trombosis venosa profunda (TVP) se encuentra aumentada 5 veces y el trombo embolismo pulmonar (TEP) 2 veces en mujeres obesas, cuando se compara con mujeres con IMC normal <sup>(30)</sup>. Este riesgo aumenta más de 10 veces para ambos eventos, cuando se comparan embarazadas que se mantienen en reposo prolongado <sup>(31)</sup>.

El Reino Unido (UK) cuenta con uno de los mejores registros a nivel mundial de mortalidad materna y redacta un informe trianual, en el que se informa desde hace algunos años que la mayoría de las muertes maternas se presentan actualmente en mujeres con condiciones médicas pre-existentes o de reciente aparición y son conocidas como "muertes indirectas". La principal causa de muerte materna sigue siendo como grupo las enfermedades cardíacas, la segunda causa son enfermedades neurológicas. Lo más preocupante, es que no ha habido una caída significativa en el número de muertes maternas debido a causa 'indirecta' en los últimos 20 años en UK <sup>(32)</sup>. Los ingleses esperan un descenso de la mortalidad

materna (MM) debido a las intervenciones realizadas con este propósito, a diferencia de Chile, en donde desde hace algún tiempo, recién se está viviendo un aumento en la incidencia de patología médica como causa de mortalidad materna.

En UK, dentro del análisis que realizan en su reporte trianual, logran determinar que la mayoría de estas muertes están asociadas con una atención médica inadecuada, y en

una tercera parte de los casos se clasifica como atención claramente deficiente, donde el cuidado y manejo adecuado podría haber evitado la muerte de la madre. Además, logran identificar que en las tres principales causas de muertes maternas directas también existe una deficiente atención médica. Estas son sepsis, tromboembolismo e hipertensión/pre-eclampsia. Junto con esto, también se determina que por cada muerte materna registrada hay 20 a 30 mujeres que casi mueren (*near miss*) y muchas más

**Tabla 1. Mortalidad materna según causas. Chile, 2000 a 2013**

Mortalidad* en el embarazo, parto o puerperio, según grupo de causas. Chile, 2000 a 2013															
GRUPO		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
		RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	RMM	RMM
<b>Total general</b>		<b>18,7</b>	<b>17,4</b>	<b>17,1</b>	<b>12,2</b>	<b>17,3</b>	<b>19,8</b>	<b>19,3</b>	<b>18,2</b>	<b>16,5</b>	<b>19,7</b>	<b>18,3</b>	<b>18,5</b>	<b>22,1</b>	<b>21,4</b>
O00-O07	Aborto	5,0	1,5	2,8	2,0	1,6	2,9	2,9	1,7	2,0	1,2	2,4	3,2	1,6	0,8
O10-O16	Edema, proteinuria y trastornos hipertensivos en el embarazo, parto y el puerperio	4,6	5,8	5,2	1,6	3,3	4,1	4,9	3,7	4,4	4,3	2,8	5,6	4,1	4,9
O20.-; O46.-; O67.-; O72.-	Hemorragia en el embarazo, parto y el puerperio	1,1	0,4	0,8	0,4	1,2	1,6	0,8	0,8	0,4	0,8	1,2	0,4	0,8	0,8
O21-O26; O29-O45; O47-	Complicaciones predominantes, relacionadas con el embarazo y el parto	3,1	2,3	2,0	4,1	2,9	1,2	1,6	3,7	3,2	3,2	2,4	0,8	2,5	1,2
O85.-; O86.-; O91-	Sepsis puerperal y otras infecciones	0,4	1,5	1,6	1,2	0,0	0,8	0,0	0,4	0,0	1,6	1,6	0,0	0,8	0,8
O87-O90; O92.-	Complicaciones relacionadas con el puerperio	1,5	1,2	1,2	0,0	1,6	0,4	1,6	2,1	2,0	0,8	0,8	1,2	0,0	0,0
O95.-	Muertes obstétricas de causa no específica	0,0	0,4	0,0	0,0	0,0	0,4	0,0	0,8	0,0	0,4	0,4	0,0	0,8	0,4
O96.-; O97	Muerte materna debida a cualquier causa obstétrica que ocurre después de 42 días pero antes de un año del parto	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	2,4	4,9	5,8
O98.-; O99.-	Muertes obstétricas indirectas	3,1	4,2	3,6	2,8	6,6	7,0	7,4	5,0	4,4	7,5	6,4	4,8	6,6	6,6

Fuente: DEIS - MINSAL

\*Tasa observada por 100.000 Nacidos vivos corregidos

con morbilidad grave que se recuperan. De esta forma, al prevenir una muerte se disminuye considerablemente la morbilidad materna <sup>(32)</sup>.

## Comentario final

Hay un cambio en el perfil epidemiológico de la embarazada en Chile, que ha favorecido que un número creciente de mujeres portadoras de condiciones médicas, a menudo complejas, se están embarazando en forma espontánea o secundario a tratamiento de fertilidad, lo que complejiza aún más el manejo del embarazo de este grupo de pacientes. Un pilar fundamental en el asesoramiento de estas pacientes es una adecuada consejería pre concepcional, instancia en la cual se le explican sus opciones de embarazo, los riesgos maternos y fetales en el caso de embarazarse con su respectiva patología y cómo sería su control prenatal de acuerdo a sus propias necesidades. La experiencia en instituciones que manejan pacientes embarazadas con patologías complejas nos ha enseñado que la consejería preconcepcional favorece un mejor resultado materno y perinatal. El manejo de estas pacientes de mayor riesgo, requiere de atención en centros que cuenten con unidades especializadas adecuadas, con guías de manejo actualizadas y médicos expertos en medicina materna y fetal, quienes a través de una oportuna coordinación con médicos internistas y especialistas en medicina crítica, permitirán disminuir la morbimortalidad materna. De esta forma, se espera que Chile pueda retomar la senda de reducción en su tasa de mortalidad materna, objetivo al cual se ha comprometido, al igual que otros países, como parte de un esfuerzo global.

## Referencias

1. United Nations. *United Nations Millennium Declaration. Resolution adapted by the General Assembly, 55th Session of the United Nations General Assembly, New York, September 18, 2000.*
2. Hill K, Thomas K, AbouZahar C, Walter N, Say L, Inoue M, Suzuki E, on behalf of the Maternal Mortality Working Group. *Estimates of maternal mortality worldwide between 1990 and 2005: an assessment of available data. Lancet 2007; 370: 1311-9.*
3. Hogan MC, Foreman KJ, Naghavi M, et al. *Maternal Mortality for 181 Countries, 1980–2008: a Systematic Analysis of Progress Towards Millennium Development Goal 5. The Lancet 375, no. 9726 (8): 1609–1623. doi:10.1016/S0140-6736(10)60518-1.*
4. Betran AP, Wojdyla D, Posner SF, et al. *National Estimates for Maternal Mortality: An Analysis Based on the WHO Systematic Review of Maternal Mortality and Morbidity. BMC Public Health 5 (December 12, 2005): 131. doi:10.1186/1471-2458-5-131.*
5. *We can end poverty. Millenium Development Goals and beyond 2015. The Millennium Development Goals Report 2013, United Nations, 2013.*
6. *La cumbre de desarrollo sostenible 2015. Asamblea Naciones Unidas, Nueva York, Septiembre 2015.*
7. Donoso E, Carvajal JA. *El Cambio Del Perfil Epidemiológico de La Mortalidad Materna En Chile Dificultará El Cumplimiento Del 5° Objetivo Del Milenio. Revista Médica de Chile 140, no. 10 (Octubre 2012): 1253–1262.*
8. ECLAC (Economic Commission for Latin America and the Caribbean). *Demographic Observatory in Latin America and Caribbean: "Population projections" United Nations 2012.*
9. Koch E, Thorp J, Bravo M, et al. *Women's education level, maternal health facilities, abortion legislation and maternal deaths: a natural experiment in Chile from 1957 to 2007. PLoSOne 2012;7(5):e36613.*
10. Khan KS, Wojdyla D, Say L, et al. *WHO Analysis of Causes of Maternal Death: a Systematic Review. Lancet 2006; 367: 1066–74.*
11. Berg CJ, Bruce FC, Callaghan WM. *From Mortality to Morbidity: The Challenge of the Twenty-first Century. Journal of the American Medical Women's Association (1972). Jan 2002, 57(3):173-174.*
12. Sultan P, Arulkumaran N, Rhodes A. *Provision of critical care services for the obstetric population. Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2013; 27: 803-809. 10.1016/j.bpobgyn.2013.07.0052.*
13. Brace V, Penney G, Hall M. *Quantifying Severe Maternal Morbidity: a Scottish Population Study. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 111, no. 5 (2004): 481–484.*
14. Ronsmans C, Graham WJ. *Lancet Maternal Survival Series steering group. Maternal Mortality: Who, When, Where, and Why. Lancet. 2006 Sep 30;368(9542):1189-200.*
15. Lale S, Pattison R, Gulmenzoglu A. *WHO systematic review of maternal morbidity and mortality: the prevalence of severe acute maternal morbidity (near miss). Reproductive Health (2004), 1:3;1-5.*
16. Souza JP, Cecatti JG, Faundes A, et al. *Maternal Near Miss and Maternal Death in the World Health Organization's 2005 Global Survey on Maternal and Perinatal Health. Bulletin of the World Health Organization 88, no. 2 (February 2010): 113–119.*
17. Roopa PS, Shailja Verma, Lavanya Rai, Pratap Kumar, Murlidhar V Pai, and Jyothi Shetty. *"Near Miss" Obstetric Events and Maternal Deaths in a Tertiary Care Hospital: An Audit. Journal of Pregnancy 2013 (2013): 393758. doi:10.1155/2013/393758.*
18. Souza, Joao Paulo, Jose GuilhermeCecatti, Samira M. Haddad, Mary Angela Parpinelli, Maria Laura Costa, Leila Katz, Lale Say, and Brazilian Network for Surveillance of Severe Maternal Morbidity. *"The WHO Maternal Near-Miss Approach and the Maternal Severity Index Model (MSI): Tools for Assessing the Management of Severe Maternal Morbidity." Edited by Landon Myer. PLoS ONE 7, no. 8 (August 29, 2012): e44129. doi:10.1371/journal.pone.0044129.*
19. Tunçalp Ö, Hindin MJ, Souza JP, et al. *"The Prevalence of Maternal Near Miss: a Systematic Review: Prevalence of Near Miss: Systematic Review." BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 119, no. 6 (May 2012): 653–661. doi:10.1111/j.1471-0528.2012.03294.x.*
20. Say L, Souza JP, Pattinson RC. *Maternal near miss—towards a standard tool for monitoring quality of maternal health care. BestPract Res ClinObstetGynaecol 2009;23:287–96.*
21. Instituto Nacional de Estadísticas Ministerio de Salud de Chile. *Estadísticas vitales: nacidos vivos según edad de la madre: Chile 1990 - 2009.*
22. Web site: UNICEF.Chile, Statistic 2012.
23. Marozio L, Picardo E, Filippini C, et al. *Maternal age over 40 years and pregnancy outcome: a hospital-based survey. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019 May;32(10):1602-1608.*
24. Donoso E, Carvajal J, Vera C, Poblete JA. *La edad de la mujer como factor de riesgo de mortalidad materna, fetal, neonatal e infantil. Rev Med Chile 2014, 142: 168-174.*
25. *Mortalidad materna en Chile período 2000-2013. Departamento de Estadísticas e Información de Salud, DEIS. Ministerio de Salud. Chile*

26. WHO (2009) *Global database on body mass index*. WHO, Geneva.
  27. Cundy T, Gamble G, Townend K, Henley PG, Macpherson P, Roberts AB (2000) *Perinatal mortality in type 2 diabetes mellitus*. *Diabet Med* 17:33–39.
  28. Catalano PM, Ehrenberg HM (2006) *The short- and long-term implications of maternal obesity on the mother and her offspring*. *BJOG* 113:1126–1133
  29. O'Brien TE, Ray JG, Chan WS (2003) *Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview*. *Epidemiology* 14:368–374
  30. Larsen TB, Sorensen HT, Gislum M, Johnsen SP (2007) *Maternal smoking, obesity, and risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: a population-based nested case-control study*. *Thromb Res* 120:505–509
  31. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM (2008) *Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study*. *J ThrombHaemost* 6:905–912.
  32. CEMACH (2009) *Saving Mother's lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer. 2003–2005*. RCOG, London
-



## Artículo de Revisión

# Factores de riesgo y prevención de la disfunción del piso pélvico

**Rodrigo Guzmán, Jorge Lecannelier, Carlos Wenzel, César Descouvieres, César Sandoval, Pablo Bernier, Daniela Espinola, Constanza Villalón, Daniel Cisternas, Magdalena Nalda, Constanza Elgueta, María Carolina Pantoja, Alvaro Saavedra.**

Unidad de Uroginecología y Cirugía Reconstructiva de Piso Pélvico  
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

Contacto: rguzmanr@alemana.cl

## Resumen – Abstract

Las disfunciones del piso pélvico femenino afectan a una importante proporción de la población, con un efecto negativo sobre la calidad de vida de quienes padecen estas patologías. Debido al gran impacto que ocasionan en nuestras pacientes, es muy importante lograr identificar los factores de riesgo que puedan resultar modificables y de esta manera lograr estrategias de prevención.

Sólo en estas últimas dos décadas se ha logrado objetivar el impacto crítico que tiene la expulsión del feto a través del canal del parto sobre las estructuras anatómicas del suelo pélvico. La reciente investigación en esta área nos ha conducido a encontrar el nexo entre el trauma que puede sufrir la anatomía del piso pélvico durante el embarazo y el parto vaginal y diversas patologías, tales como el prolapso genital y las incontinencias de orina y fecal. Con esto, se abre la posibilidad de crear estrategias de prevención de este tipo de trauma y de replantear conductas obstétricas que pudieran beneficiar a nuestras pacientes en el futuro.

Otros factores de riesgo que influyen en la génesis de estas patologías son: la obesidad, la constipación crónica, ciertos estilos de vida, el envejecimiento natural y factores genéticos. Si bien varios de ellos no son susceptibles de ser intervenidos hoy en día -y la paciente inevitablemente padecerá de la patología-, algunas de estas posibles causas

sí son modificables, permitiendo la prevención efectiva y el mejoramiento de la salud del piso pélvico en la población. En este artículo desarrollaremos este interesante tema.

## Introducción

Las disfunciones del piso pélvico femenino afectan a una importante proporción de la población a nivel mundial<sup>(1,2)</sup>. Se estima que, en sus distintos grados, el prolapso genital compromete entre un 43 y 76% de la población femenina general y que el riesgo que enfrentan estas pacientes de ser sometidas a una cirugía por dicha condición oscila entre el 10 a 20%<sup>(3,4)</sup>. Por su parte, la incontinencia urinaria afecta a más de 200 millones de personas en el mundo<sup>(5)</sup>. La prevalencia de incontinencia anal es de un 4-5% en la población general y de un 16% entre pacientes que consultan por problemas uroginecológicos<sup>(6)</sup>. Estas patologías afectan negativamente la calidad de vida de estas mujeres en lo psicosocial y en lo económico<sup>(7)</sup>, lo que últimamente ha motivado la investigación científica acerca de los principales factores de riesgo susceptibles de ser modificados. A pesar de todo, la mayoría de las mujeres con estas afecciones nunca buscarán atención para estos síntomas.

En este artículo se discutirá este tema y la evidencia disponible con miras a realizar intervenciones de prevención efectivas de estas patologías en nuestra práctica clínica.

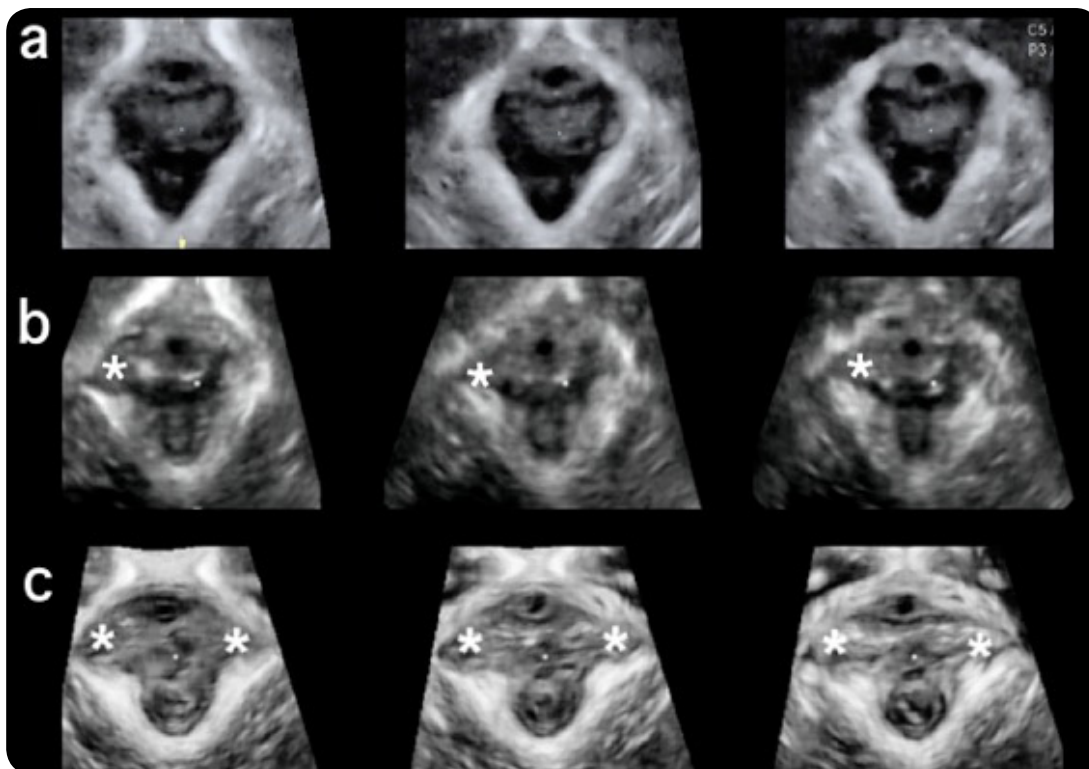
## Factores de riesgo conocidos de patología del piso pélvico

### 1.- Trauma obstétrico del piso pélvico

Mientras que la primera referencia al trauma del músculo elevador del ano data del año 1943 <sup>(8)</sup>, la comprensión de que las anomalías detectadas por estudios de imágenes del piso pélvico (PP) se debían al trauma sufrido por este músculo durante el parto tiene menos de 20 años <sup>(9,10)</sup>. Este tipo de trauma resulta incluso más común que el daño que puede sufrir el esfínter anal durante el parto, y esto podría tener un significado clínico más

importante aún en el largo plazo como agente etiológico de las disfunciones del PP. En el 10 a 30% de las mujeres que sostienen un parto vaginal, el haz puborrectal del elevador del ano se desprende traumáticamente del cuerpo y borde inferior del pubis ("avulsión") <sup>(11)</sup>, dando como resultado un defecto anatómico que ocasionalmente puede ser identificado durante la misma atención del parto <sup>(12)</sup>. Este tipo de lesión puede ser detectada clínicamente mediante la palpación digital <sup>(13)</sup> y demostrada por medio de imágenes como la resonancia magnética (RM) <sup>(14)</sup> o el ultrasonido transperineal 2D <sup>(15)</sup> y 3D/4D <sup>(16)</sup> (Figura 1).

**Figura 1.** Ultrasonido tomográfico del haz puborrectal del elevador del ano. La imagen superior (a) muestra la visualización normal del músculo, la imagen del medio (b) muestra una avulsión unilateral derecha y la imagen inferior (c) presenta una avulsión bilateral.



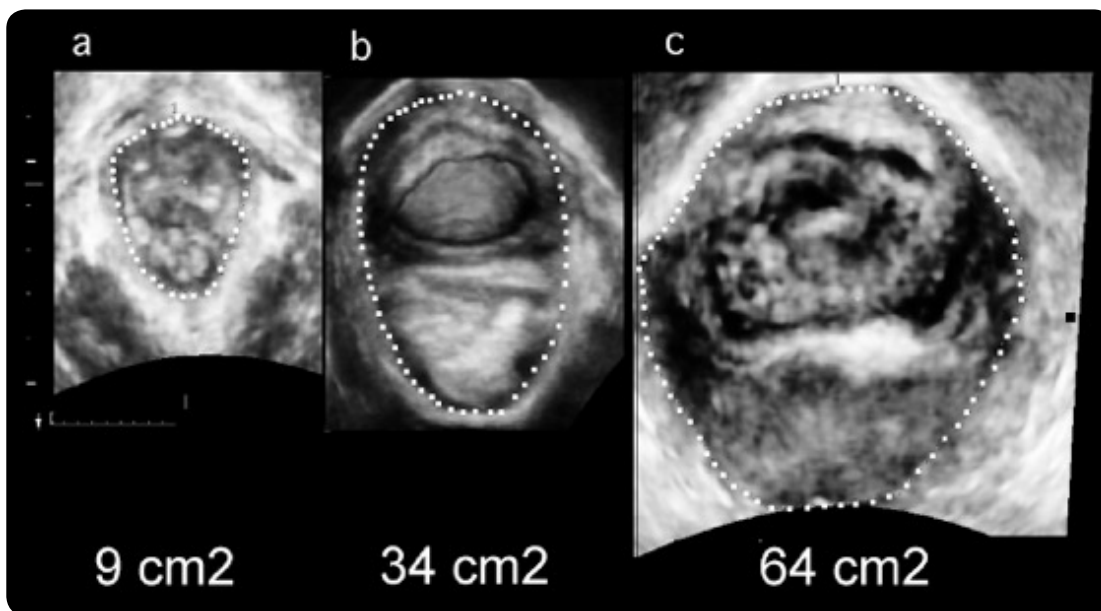
El diagnóstico de la avulsión del músculo elevador del ano tiene un importante impacto clínico por su rol como agente etiológico en el prolapso genital. La primera serie que comparó imágenes del PP en su estado antenatal y postnatal fue publicada en el año 2005 <sup>(17)</sup>, y la principal consecuencia de estos defectos -esto es, prolapso del compartimento anterior y central- fueron descritos a partir

del año 2006 <sup>(18,19)</sup>. Han pasado tan sólo 8 años desde que el trauma del elevador del ano fuera identificado, además, como uno de los principales factores de riesgo para la recurrencia del prolapso genital (20), un hallazgo que ha sido confirmado por al menos otros 4 estudios <sup>(21-24)</sup>. Junto a esto, hoy sabemos que el daño post parto que puede sufrir el músculo elevador del ano no sólo incluye

desgarros que son macroscópicamente visibles, sino que también incorpora la sobre distensión del hiato urogenital, y esto pareciera afectar incluso a más mujeres que la misma avulsión del elevador (Figura 2). Si consideramos al hiato urogenital como el mayor portal herniario potencial

del organismo femenino, la excesiva distensión del hiato del elevador o "abombamiento del hiato urogenital" se encuentra directamente asociado al desarrollo del prolapso genital <sup>(25)</sup>, y su efecto pareciera ser independiente al de la avulsión del elevador <sup>(26)</sup>.

**Figura 2.** Ultrasonido 3D transperineal en el plano axial que muestra el área del hiato del elevador durante la maniobra de valsalva, representada por la línea punteada. Las imágenes de izquierda a derecha muestran un hiato normal con área de 9 cm<sup>2</sup> (a), balonamiento moderado de 34,4 cm<sup>2</sup> (b) y severo de 64 cm<sup>2</sup> (c) en pacientes con prolapso sintomático.



El parto operatorio, particularmente el uso de fórceps, es uno de los principales factores de riesgo tanto para las lesiones del músculo elevador del ano como para las lesiones del esfínter anal <sup>(27-29)</sup>. Existe una directa relación entre la incidencia de incontinencia fecal y los desgarros de 3<sup>er</sup> y 4<sup>to</sup> grado, que son los que comprometen al complejo esfinteriano anal <sup>(30-31)</sup>. Una de las estrategias para lograr reducir este tipo de trauma es la incorporación del vacuum o ventosa extractora dentro del parto operatorio, ya que existe evidencia de que su uso, por sobre el fórceps, disminuye la incidencia de este tipo de lesiones <sup>(27,28,29,32)</sup>. Este instrumento se encuentra ampliamente utilizado en la mayor parte de los países desarrollados, existiendo en la actualidad un mayor número de partos por vacuum que de partos por fórceps en países como Noruega, Canadá y Estados Unidos, entre otros <sup>(33)</sup>. En Chile existe escasa experiencia moderna con el uso de vacuum <sup>(34)</sup>. No obstante, esta tendencia de a poco se está revirtiendo

gracias a la conciencia tomada al respecto y a la ejecución de cursos de entrenamiento en el tema.

Está demostrado que las reparaciones deficientes, o con una técnica inadecuada, favorecen el desarrollo de incontinencia fecal en el futuro <sup>(35,36)</sup>. Es por esta razón que es muy importante contar con un buen entrenamiento de los operadores en la reparación de las lesiones de 3<sup>er</sup> y 4<sup>to</sup> grado en el momento de la atención del parto.

## 2.- Factores genéticos

Se ha propuesto que la composición fisiológica inherente predispone a algunos grupos étnicos a presentar disfunciones del PP. En un estudio Baragi y cols., <sup>(37)</sup> encontraron que las mujeres afroamericanas tenían el área posterior del PP más pequeña en comparación con las mujeres europeas, lo que resulta en un 5,1% menos superficie total del PP. En otro estudio que utilizó

la RM, se encontró que las mujeres blancas tenían una entrada/salida de la pelvis más ancha y un diámetro anteroposterior menos profundo en comparación con las mujeres afroamericanas <sup>(38)</sup>.

Una serie clínica mostró que las mujeres caucásicas tenían una prevalencia de incontinencia de orina de esfuerzo (IOE) pura en las pruebas urodinámicas que era 2,3 veces mayor que la de las mujeres afroamericanas (IC del 95%, OR 1.4-4.0) <sup>(39)</sup>. Otro estudio que evaluó la estructura y la función del mecanismo de continencia en nulíparas, reportó que las mujeres afroamericanas tenían una presión de cierre uretral promedio un 29% más alta durante una contracción máxima de la musculatura del PP en comparación con las mujeres blancas (154 vs 119 cmH<sub>2</sub>O; p=0.008) <sup>(40)</sup>. Sin embargo, la relevancia clínica de estas diferencias y su papel en el desarrollo de trastornos del piso pélvico sigue sin estar clara.

Por otra parte, las diferencias cuantitativas y cualitativas en el colágeno pueden contribuir a la disfunción del suelo pélvico. Los trastornos del tejido conectivo, como el síndrome de Marfan y el síndrome de Ehlers-Danlos, se han relacionado con una mayor prevalencia de incontinencia y prolapso <sup>(41)</sup>.

En estudios histológicos, se ha demostrado que las mujeres con prolapso de órganos pélvicos tienen más colágeno tipo III en el tejido conectivo del PP en comparación con otros colágenos subtipos y diferencias en la regeneración de las fibras de elastina <sup>(42,43)</sup>. Otros estudios han demostrado que las mujeres con prolapso genital e incontinencia urinaria de esfuerzo presentan denervación del músculo periuretral y del elevador del ano junto a una disminución de la actividad neuropeptídica <sup>(44)</sup>. Debido a que éstos son en su mayoría estudios de corte transversal, no está claro si estas diferencias histológicas representan el agente causal del prolapso genital y de la incontinencia urinaria. Se ha encontrado que la expresión genética es diferente en los músculos elevadores del ano de las mujeres con prolapso, en comparación con los controles <sup>(45)</sup>. Además, una historia familiar significativa de hernias de pared abdominal, tanto en hombres como en mujeres, parece estar asociada con síntomas de prolapso de órganos pélvicos <sup>(46)</sup>. En un estudio de gemelos realizado por Altman y cols. los efectos genéticos parecían contribuir a la IOE y al prolapso de los órganos pélvicos, pero la influencia de los factores ambientales también fue importante <sup>(47)</sup>.

### 3.- Sobrepeso y obesidad

El sobrepeso y la obesidad han sido fuertemente asociados a disfunciones del PP, especialmente a la incontinencia urinaria y fecal <sup>(48)</sup>. La obesidad puede afectar la función del piso debido a muchos factores. Entre estos se cuentan: un aumento crónico en la presión intraabdominal, daño a la musculatura pélvica, daño de tipo neuropático y anomalías de la conducción nerviosa secundarias a comorbilidades como la neuropatía diabética y las hernias de disco intervertebral <sup>(49)</sup>.

Sabemos que la obesidad es un problema actual de salud pública propio de la mayor parte de los países desarrollados <sup>(50)</sup>, del que Chile no se encuentra exento. Según la Encuesta Nacional de Salud 2016-2017 realizada por el Ministerio de Salud de Chile, el 74% de la población tiene exceso de peso y 470 mil viven con obesidad mórbida (3,2% de la población). Se ha reportado que la baja de peso significativa en pacientes obesas afecta de manera positiva la función del PP, reduciendo la incidencia de incontinencia urinaria, prolapso de órganos pélvicos y síntomas colorrectales-anales, así como una mejoría en el desempeño sexual <sup>(51)</sup>. Subak y cols. <sup>(52)</sup> realizaron un ensayo clínico randomizado, el Programa para Reducir la Incontinencia con Dieta y Ejercicio (PRIDE), donde se evidenció que una intervención conductual de 6 meses dirigida a la pérdida de peso redujo la frecuencia de episodios de incontinencia urinaria (IOE y/o urgeincontinencia), entre mujeres con sobrepeso y obesas en comparación con el grupo control. Esto nos habla de la importancia de las estrategias con un enfoque poblacional que logren disminuir los índices de obesidad y que, finalmente, impacten de forma positiva en las disfunciones del PP.

### 4.- Estilo de vida: tabaquismo, deporte, trabajo pesado y alimentación

El gran estudio EPICONT reportó que fumar en el pasado y en la actualidad estaba asociado con IOE, limitado a aquellas mujeres que fumaban 20 cigarrillos al día o que tenían un historial de 15 paquetes año <sup>(53,54)</sup>. Se puede postular que el aumento de la prevalencia de incontinencia entre los fumadores es secundario a una tos fuerte y frecuente, y por lo tanto un aumento de la presión intraabdominal. Otras teorías sobre el hábito tabáquico y su efecto sobre la incontinencia incluyen el efecto negativo de fumar sobre el estrógeno y la posible interferencia con la síntesis de colágeno. El tabaquismo y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) también se han asociado con el desarrollo del prolapso de órganos pélvicos, sin embargo

aún no se ha aclarado ningún mecanismo claro. Blandon y cols. <sup>(55)</sup> realizaron un estudio de casos y controles donde se evidenció que la enfermedad pulmonar crónica estaba asociada con un aumento del riesgo de requerir una reparación de prolapso después de una histerectomía, incluso después de ajustar por índice de masa corporal (IMC). También se encontró que la prevalencia de incontinencia urinaria en mujeres mayores posmenopáusicas aumentó casi dos veces con la presencia de EPOC <sup>(56)</sup>.

Las actividades recreativas u ocupacionales diarias pueden tener un efecto en el desarrollo de disfunciones del piso pélvico. La mayoría de los estudios han descrito la prevalencia de incontinencia urinaria en mujeres atléticas jóvenes <sup>(57)</sup> comparado con la prevalencia en mujeres sedentarias <sup>(58)</sup>, o han evaluado el efecto de la severidad relativa del impacto del deporte entre las atletas de élite <sup>(59)</sup>. Los resultados de estos estudios demuestran que la incontinencia urinaria es más frecuente en mujeres nulíparas atletas, en comparación con mujeres nulíparas sedentarias, y su gravedad y prevalencia se ven aumentadas con aquellas actividades más repetitivas y de mayor impacto. Kruger y cols. <sup>(60)</sup>, usaron ultrasonido transperineal y resonancia magnética para evaluar el piso pélvico de atletas nulíparas, y encontraron un mayor diámetro de los músculos elevadores del ano, mayor descenso del cuello vesical y un área hiatal más grande en la maniobra de Valsalva en comparación con los controles. Para el prolapso de órganos pélvicos, los estudios han demostrado que las mujeres que son obreras de fábricas y amas de casa tienen un mayor riesgo de prolapso en comparación con otros tipos de trabajo que implican menor actividad física <sup>(61,62)</sup>.

En diversos estudios se ha visto que tanto la cafeína como el té jugarían un rol en la exacerbación de la incontinencia urinaria. Arya y cols. <sup>(63)</sup> encontraron un riesgo de 2.5 veces mayor de hiperactividad del detrusor en aquellas mujeres con un alto consumo de cafeína. Por otra parte, el estudio EPINCOT <sup>(64)</sup> encontró que el té, pero no el café, sería el responsable del agravamiento de los síntomas de incontinencia urinaria. Debido a esto, es importante modificar la ingesta de ambas sustancias en pacientes con incontinencia urinaria.

### 5.- Envejecimiento – Menopausia

Es difícil separar los efectos de la privación hormonal de los efectos propios del envejecimiento. Hay poca evidencia epidemiológica para apoyar la asociación entre la menopausia y la incontinencia urinaria. Se ha

evaluado el papel de la terapia hormonal en los síntomas de incontinencia en distintos estudios <sup>(64,65)</sup>. Usando los datos del estudio WHI, Hendrix y cols. <sup>(64)</sup>, reportaron que la terapia hormonal de reemplazo aumentó la incidencia de todos los tipos de incontinencia urinaria al año de uso entre las mujeres que eran continentales antes del inicio de las hormonas. El riesgo de presentar IOE fue de 1.87 y 2.15 veces mayor para las mujeres con terapia con estrógeno-progesterona y terapia con estrógenos puros, respectivamente, en comparación con los controles. Simultáneamente, el riesgo de incontinencia urinaria mixta fue de 1,49 y 1,79 veces mayor para las mujeres con terapia con estrógeno-progesterona o terapia con estrógenos puros, respectivamente, en comparación con los controles.

No hay estudios que examinen el papel de la terapia de reemplazo hormonal con estrógenos iniciados al inicio de la menopausia en la prevención de la disfunción del PP. Los estrógenos han sido ampliamente recomendados para la preparación de la vagina antes de la cirugía para corregir el órgano pélvico prolapso y se sabe que aumenta el contenido total de colágeno de la piel <sup>(66)</sup>. El papel de los estrógenos en la incontinencia anal no ha sido estudiado y permanece desconocido.

### 6.- Cirugía ginecológica previa

La histerectomía radical y la radioterapia pélvica <sup>(67)</sup> son factores que pueden favorecer la disfunción del PP, pero son aplicables sólo a un pequeño grupo de mujeres. Se ha implicado que otros tipos de cirugía pélvica contribuyen a la disfunción del suelo pélvico. Estos incluyen la transección uterosacra para la dismenorrea <sup>(68)</sup>, la cirugía rectal <sup>(69)</sup> y la cirugía vaginal con disección pélvica extensa <sup>(70)</sup>.

### 7.- Otros

La diabetes mellitus se reconoce cada vez más como un factor de riesgo para las complicaciones urológicas. En un estudio, las mujeres con diabetes tipo 1 tuvieron una prevalencia casi dos veces mayor de incontinencia urinaria por urgencia semanal en comparación con las mujeres sin diabetes (8.8% frente a 4.5%) <sup>(71)</sup>. Danforth y cols. <sup>(72)</sup>, usaron datos del Nurse's Health Study I y II e informaron que la incidencia de al menos un episodio de incontinencia urinaria semanal fue de 8.7% en mujeres con diabetes tipo 2, en comparación con 5.3% en mujeres sin diabetes tipo 2, con un riesgo mayor del 20% para mujeres con diabetes. Las vías que unen estas condiciones siguen sin estar claras, pero podría deberse al daño microvascular que estas paciente desarrollan. Phelan y cols. utilizaron datos del estudio Action



for Health in Diabetes (Look AHEAD), que evalúa mujeres con sobrepeso y obesas con diabetes tipo 2<sup>(73)</sup>, encontraron que la incontinencia urinaria semanal (27%) se reportaba con más frecuencia que otras complicaciones asociadas con la diabetes, como retinopatía (7,5%), microalbuminuria (2,2%) y neuropatía (1,5%). En mujeres con diabetes no está claro el efecto que tendría sobre la incontinencia urinaria el control estricto de la glucosa, la pérdida de peso o la actividad física.

### Conclusión

Los trastornos del PP son comunes y tienen un impacto negativo en la calidad de vida de la mujer. Estas patologías afectan a un importante porcentaje de la población femenina. Mejorar nuestra comprensión de los factores de riesgo, particularmente de los factores modificables, es fundamental para desarrollar futuras pautas de prevención y mejorar la especificidad de los tratamientos. Los avances tecnológicos podrían ayudar a corregir factores de riesgo que hoy en día se consideran no susceptibles de ser modificados.

### Referencias

- Mallett VT, Bump RC. The Epidemiology of Female Pelvic Floor Dysfunction. [Review] [39 Refs]. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 1994;6:308-312.
- Bump R, Norton P. Epidemiology and Natural History of Pelvic Floor Dysfunction. *Obstetrics and Gynecology Clinics* 1998;25:723-769.
- Smith F, Holman D, Moorin R, et al. Lifetime Risk of Undergoing Surgery for Pelvic Organ Prolapse. *Obstet. Gynecol.* 2010;116:1096-1100.
- Olsen AL, Smith VJ, Bergstrom JO, et al. Epidemiology of Surgically Managed Pelvic Organ Prolapse and Urinary Incontinence. *Obstet. Gynecol.* 1997;89:501-506.
- Norton P, Brubaker L. Urinary Incontinence in Women. *The Lancet* 2006;367:57-67.
- Faltin D, Sangalli M, Curtin F, et al. Prevalence of Anal Incontinence and Other Anorectal Symptoms in Women. *International Urogynecology Journal* 2001;12:117-121.
- Kenton K, Mueller ER. The Global Burden of Female Pelvic Floor Disorders. *BJU Int.* 2006;98:1-5.
- Gainey HL. Post-partum observation of pelvic tissue damage. *Am J Obstet Gynecol.* 1943. 46: 457-466.
- DeLancey JO, Kearney R, Chou Q, et al. The appearance of levator ani muscle abnormalities in magnetic resonance images after vaginal delivery. *Obstet Gynecol.* 2003. 101(1): 46-53.
- Dietz H. Ultrasound Imaging of the Pelvic Floor: 3D aspects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004. 23(6): 615-625.
- Dietz HP. Pelvic Floor Assessment: a review. *Fetal and Maternal Medicine Review.* 2009. 20: 49-66.
- Dietz HP, Gillespie A, Phadke P. Avulsion of the pubovisceral muscle associated with large vaginal tear after normal vaginal delivery at term. *Aust NZ J Obstet Gynaecol.* 2007. 47: 341-344.
- Dietz HP, Shek KL. Validity and reproducibility of the digital detection of levator trauma. *Int Urogynecol J.* 2008. 19: 1097-1101.
- Kearney R, Miller JM, Ashton-Miller JA, et al. Obstetric factors associated with levator ani muscle injury after vaginal birth. *Obstet Gynecol.* 2006. 107(1):144-9.
- Dietz HP, Shek KL. Levator trauma can be diagnosed by 2D translabial ultrasound. *Int Urogynecol J.* 2009. 20: 807-811.
- Dietz HP, Bernardo MJ, Kirby A, et al. Minimal criteria for the diagnosis of avulsion of the puborectalis muscle by tomographic ultrasound. *Int Urogynecol J.* 2011. 22(6): 699-704.
- Dietz HP, Lanzarone V. Levator trauma after vaginal delivery. *Obstetrics & Gynecology.* 2005. 106(4): 707-12.
- Dietz HP, Steensma AB. The prevalence of major abnormalities of the levator ani in urogynaecological patients. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2006. 113(2): 225-30.
- DeLancey J, Morgan DM, Fenner DE, et al. Comparison of levator ani muscle defects and function in women with and without pelvic organ prolapse. *Obstetrics & Gynecology.* 2007. 109(2): 295-302.
- Dietz HP, Chantarasorn V, Shek KL. Levator avulsion is a risk factor for cystocele recurrence. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010. 36: 76-80.
- Model A, Shek KL, Dietz HP. Levator defects are associated with prolapse after pelvic floor surgery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010. 153: 220-223.
- Wong V, Shek K, Rane A, et al. Is levator avulsion a predictor for cystocele recurrence following anterior compartment mesh? . *NeuroUrol Urodyn.* 2011. 30(6): 879-880.
- Morgan DM, Larson K, Lewicky-Gaupp C, et al., Vaginal support as determined by levator ani defect status 6weeks after primary surgery for pelvic organ prolapse. *Int J Gynaecol Obstst.* 2011. 114(2):141-144.
- Weemhoff M, Vergeldt TF, Notten K, et al., Avulsion of puborectalis muscle and other risk factors for cystocele recurrence: a 2-year follow-up study. *Int Urogynecol J.* 2012 Jan;23(1):65-71.
- Dietz HP, De Leon J, Shek K. Ballooning of the levator hiatus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008. 31: 676-680.
- Dietz HP, Franco AV, Shek KL, et al. Avulsion injury and levator hiatal ballooning: two independent risk factors for prolapse? An observational study *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012. 91(2): 211-214.
- De Leeuw JW, Struijk P, Vierhout M, et al. Risk factors for third degree perineal ruptures during delivery. *Br J Obstet Gynaecol.* 2001;108(4):383-7.
- Guzmán Rojas R, Shek K, Langer S, et al. Prevalence of anal sphincter injury in primiparous women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(4):461-6.
- Shek KL, Dietz HP. Intrapartum risk factors for levator trauma. *BJOG.* 2010;117(12):1485-92.
- Rao S. Pathophysiology of adult fecal incontinence. *Gastroenterology.* 2004; 126(S1): 514-22.
- Fenner DE, Genberg B, Brahma P, et al. Fecal and urinary incontinence after vaginal delivery with anal sphincter disruption in an obstetrics unit in the United States. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2003; 189(6):1543-1549.
- Sultan A, Johanson R, Carter J. Occult anal sphincter trauma following randomized forceps and vacuum delivery. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 1998;61(2):113-9.
- Rw M. Vacuum-assisted delivery: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004;16(3):171-80.
- Muñoz MF, Cox UM, Lépéz GA, et al. Utilización de vacuum extractor de copa blanda en la atención de partos vaginales. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2004;69:328-30.
- Roos AM, Thakar R, Sultan A. Outcome of primary repair of obstetric anal sphincter injuries (OASIS): does the grade of tear matter? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36(3):368-74.
- Whitehead WE, Borrud L, Goode PS, et al. Fecal incontinence in US adults: epidemiology and risk factors. *Gastroenterology.* 2009;137(2):512-7. e2.
- Baragi RV, Delancey JO, Caspari R, et al. Differences in pelvic floor area between African American and European American women. *Am J Obstet*



- Gynecol 2002;187(1):111-5.
38. Handa VL, Lockhart ME, Fielding JR, et al. Racial differences in pelvic anatomy by magnetic resonance imaging. *Obstet Gynecol* 2008;111(4):914-20.
  39. Bump RC: Racial comparisons and contrasts in urinary incontinence and pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol*. 1993; 81:421-425.
  40. Howard D, Delancey JO, Tunn R, et al. Racial differences in the structure and function of the stress urinary continence mechanism. *Obstet Gynecol* 2000; 95(5):713-7.
  41. Carley ME, Schaffer J. Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women with Marfan or Ehlers Danlos syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(5):1021-3.
  42. Moalli PA, Shand SH, Zyczynski HM, et al. Remodeling of vaginal connective tissue in patients with prolapse. *Obstet Gynecol* 2005;106(5 Pt 1):953-63.
  43. Chen B, Wen Y, Polan ML. Elastolytic activity in women with stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse. *NeuroUrol Urodyn* 2004;23(2):119-26.
  44. Busacchi P, Perri T, Paradisi R, et al. Abnormalities of somatic peptide-containing nerves supplying the pelvic floor of women with genitourinary prolapse and stress urinary incontinence. *Urology* 2004;63(3):591-5.
  45. Visco AG, Yuan L. Differential gene expression in pubococcygeus muscle from patients with pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(1):102-12.
  46. McLennan MT, Harris JK, Kariuki B, et al. Family history as a risk factor for pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;19(8):1063-9.
  47. Altman D, Forsman M, Falconer C, et al. Genetic influence on stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse. *Eur Urol* 2008;54(4):918-22.
  48. Uustal Fornell E, Wingren G, Kjølhede P. Factors associated with pelvic floor dysfunction with emphasis on urinary and fecal incontinence and genital prolapse: an epidemiological study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2004; 83(4), 383-389.
  49. Jain P, Parsons M. The effects of obesity on the pelvic floor. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2011;13:133e42.
  50. Wang Y, Lobstein TL. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *International J of Pediatr Obes*. 2006 Jan 1;1(1):11-25.
  51. Leshem A, Shimonov M, Amir H, et al. Effects of bariatric surgery on female pelvic floor disorders. *Urology*. 2017 Jul 1;105:42-7.
  52. Subak LL, Wing R, West DS, et al. Weight loss to treat urinary incontinence in overweight and obese women. *N Engl J Med* 2009;360(5):481-90.
  53. Hannestad YS, Rortveit G, Sandvik H, et al. A community-based epidemiological survey of female urinary incontinence: the Norwegian EPINCONT study. *Epidemiology of Incontinence in the County of Nord-Trøndelag*. *J Clin Epidemiol* 2000; 53(11):1150-7.
  54. Hannestad YS, Rortveit G, Daltveit AK, et al. Are smoking and other lifestyle factors associated with female urinary incontinence? The Norwegian EPINCONT Study. *BJOG* 2003;110(3):247-54.
  55. Blandon RE, Bharucha AE, Melton LJ 3<sup>rd</sup>, et al. Risk factors for pelvic floor repair after hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2009;113(3):601-8.
  56. Brown JS, Seeley DG, Fong J, et al. Urinary incontinence in older women: who is at risk? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Obstet Gynecol* 1996; 87(5 Pt 1):715-21.
  57. Bø K, Stein R, Kulseng-Hanssen S, et al. Clinical and urodynamic assessment of nulliparous young women with and without stress incontinence symptoms: A case control study. *Obstet Gynecol* 1994; 84:1028-1032.
  58. Bø KA, Borgen JS. Prevalence of stress and urge urinary incontinence in elite athletes and controls. *Medicine and science in Sports and Exercise*. 2001 Nov;33(11):1797-802.
  59. Nygaard IE, Thompson FL, Svengalis SL, et al. Urinary incontinence in elite nulliparous athletes. *Obstet Gynecol* 1994;84(2):183-7.
  60. Kruger JA, Dietz HP, Murphy BA. Pelvic floor function in elite nulliparous athletes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30(1):81-5.
  61. Woodman PJ, Swift SE, O'Boyle AL, et al. Prevalence of severe pelvic organ prolapse in relation to job description and socioeconomic status: a multicenter cross-sectional study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006;17(4):340-5.
  62. Chiaffarino F, Chatenoud L, Dindelli M, et al. Reproductive factors, family history, occupation and risk of urogenital prolapse. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;82(1):63-7.
  63. Arya LA, Myers DL, Jackson ND. Dietary caffeine intake and the risk for detrusor instability: a case-control study. *Obstet Gynecol* 2000;96(1):85-9.
  64. Hendrix SL, Clark A, Nygaard I, et al. Pelvic organ prolapse in the Women's Health Initiative: gravity and gravidity. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(6):1160-6.
  65. Townsend MK, Curhan GC, Resnick NM, et al. Postmenopausal hormone therapy and incident urinary incontinence in middle-aged women. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(1)(86):e1-5.
  66. Brincat M, Versi E, Moniz CF, et al. Skin collagen changes in postmenopausal women receiving different regimens of estrogen therapy. *Obstet Gynecol* 70:123-127, 1987.
  67. Farquharson DIM, Shingleton HM, Orr JW, et al. The short-term effect of radical hysterectomy on urethral and bladder function. *Br J Obstet Gynaecol*. 1987; 94(4):351-357.
  68. Davis GD. Uterine prolapse after laparoscopic uterosacral transection in nulliparous airborne trainees: A report of three cases. *J Reprod Med*. 1996; 41:279-282.
  69. Rankin JT. Urological complications of rectal surgery. *Br J Urol*. 1969; 41(6):655-659.
  70. Benson JT, McClellan E. The effect of vaginal dissection on the pudendal nerve. *Obstet Gynecol*. 1993; 82:387-389.
  71. Sarma AV, Kanaya AM, Nyberg LM, et al. Urinary incontinence among women with type 1 diabetes—how common is it? *J Urol* 2009;181(3):1224-30.
  72. Danforth KN, Townsend MK, Curhan GC, et al. Type 2 diabetes mellitus and risk of stress, urge and mixed urinary incontinence. *J Urol* 2009;181(1):193-7.
  73. Phelan S, Kanaya AM, Subak LL, et al. Prevalence and risk factors for urinary incontinence in overweight and obese diabetic women: the Look AHEAD study. *Diabetes Care* 2009;32(8):1391-7.

## Artículo de Revisión

# Actualización en infecciones de transmisión sexual en adolescentes en Chile

**Dra. Andrea Huneus**  
**Dra. Andrea Schilling**

Centro de Adolescencia Clínica Alemana  
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: ahuneus@alemana.cl / aschilling@alemana.cl

### Resumen

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) son una amenaza de salud especialmente severa en los adolescentes y jóvenes, porque el 60% de los contagios se producen en menores de 24 años. La ITS más frecuente es el virus papiloma humano (VPH). La segunda y bacteriana más frecuente es Chlamydia. Luego en orden decreciente siguen Tricomonas, Gonorrea, Herpes Genital, Sífilis, VIH y Hepatitis B. En los últimos 5 años hemos visto un aumento exponencial de las ITS que tienen notificación obligatoria en Chile, como VIH y Gonorrea.

El control de las ITS se hace en prevención primaria con vacunas y barreras, y en prevención secundarias con tamizaje. En Chile tenemos vacunas en programa y disponibles para VPH y Hepatitis B. Los métodos de barrera protegen mejor de las ITS que se contagian por fluidos que las que se contagian por contacto de mucosas o piel y deben utilizarse en la actividad sexual coital, oral o anal. El tamizaje de VPH/papanicolau no debe realizarse en adolescentes menores a 21 años. El tamizaje de Chlamydia debe realizarse anualmente en mujeres sexualmente activas menores de 25 años y el de VIH con cada nueva pareja sexual. Se propone que Chlamydia se incorpore a la

notificación obligatoria en Chile para reducir la alta carga de enfermedad en jóvenes y sus secuelas reproductivas. Cuando se diagnostica una ITS, se debe realizar tamizaje de todas las demás como norma.

### Introducción

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) son las enfermedades infecciosas más comunes en el mundo, sólo superadas por la diarrea aguda y las infecciones respiratorias. Tienen un elevado costo en salud pública, por sus consecuencias en la salud reproductiva y por causar enfermedades malignas. Son una amenaza de salud especialmente severa en los adolescentes y jóvenes, ya que el 60% de los contagios se producen en menores de 24 años<sup>1</sup>.

Se clasifican en curables o no curables. Curables son las bacterianas y parasitarias como Chlamydia, Gonorrea, Sífilis y Tricomonas<sup>2</sup>. No curables son las virales: Virus Papiloma Humano (VPH), Herpes genital, Virus de Inmuno Deficiencia Humana (VIH) y Hepatitis B, que producen portación crónica, en algunas ocasiones cáncer, y contra las cuales no existe tratamiento curativo. La ITS con mayor prevalencia es VPH. La carga de enfermedad nueva se comparte mitad en

jóvenes y mitad en adultos. La segunda y la ITS bacteriana más frecuente es la Chlamydia. En esta, 63% de los casos nuevos son de jóvenes. La tercera es la Tricomona, cuya incidencia aumenta con la edad. La cuarta es Gonorrea, que es 4 veces menos frecuente que la Chlamydia, y también se concentra en los jóvenes. Luego vienen, en orden decreciente, el Herpes Genital, la Sífilis, VIH y Hepatitis B.

En esta revisión discutiremos las ITS de mayor importancia en adolescentes y jóvenes: VPH, Chlamydia, Gonorrea y VIH. Hablaremos de la prevención primaria con vacunas y métodos de barrera y del tamizaje como prevención secundaria.

### Virus Papiloma Humano

Los VPH se transmiten durante la actividad sexual, no necesariamente coital. Las conductas sexuales pre-coitales, tan frecuentes entre adolescentes, son también una vía de contagio (contacto oral-oral, oral-genital/anal y digital-genital/anal)<sup>3,4</sup>.

La prevalencia poblacional del VPH en Chile es del 15,6%, siendo significativamente más elevada en las mujeres jóvenes, con un máximo bajo los 20-25 años, alcanzando hasta un 35%<sup>5,6</sup>.

Aunque las enfermedades neoplásicas y la mortalidad por VPH en la adolescencia es muy baja comparada con las edades posteriores,<sup>7</sup> la infección por los serotipos responsables de las verrugas genitales (VG) y su clínica es de alto impacto.

En Chile, en el Programa de Infecciones de Transmisión Sexual (ITS) en el Sistema Público de Salud, las VG constituyen el 51,8% de las ITS notificadas en dichos centros<sup>9</sup>. La distribución etaria de los consultantes por condilomas en nuestra población es similar a lo reportado internacionalmente, estando un número no despreciable de ellos en el grupo de 15 a 19 años<sup>8,9</sup>.

Una encuesta realizada el año 2014 a dermatólogos, ginecólogos y urólogos del servicio público y privado en Chile, estratificada por regiones del país, mostró una prevalencia de 2,4% de VG en pacientes consultantes de 18-60 años. La prevalencia de VG fue 3 veces mayor en el grupo de 18-34 años, que en el grupo de 35 a 60 años<sup>10</sup>.

### Chlamydia

A nivel nacional, 9% de los hombres y mujeres sexualmente activos menores de 25 años portan *C. trachomatis*<sup>11</sup>. El

Instituto Nacional de Estadística estima que existen 3.426.529 jóvenes en ese tramo etario, y la encuesta nacional de juventud que 70% de los jóvenes en ese grupo son sexualmente activos; por lo que podemos inferir que hay aproximadamente 215.875 jóvenes chilenos infectados que desconocen su estado.

Las infecciones por *C. trachomatis* son asintomáticas en 80%. Cuando origina síntomas, produce cuadros de uretritis, proctitis, cervicitis con sangrado post coital, epididimitis, conjuntivitis y amigdalitis. Las infecciones no tratadas por *C. trachomatis* resultan en secuelas reproductivas mayores. Las mujeres con antecedente de infección por *C. trachomatis* ven aumentado en 50% el riesgo de padecer una enfermedad inflamatoria pélvica, 33% el riesgo de embarazo tubario y 41% el riesgo de infertilidad tubaria, comparado con quienes no la han tenido<sup>12</sup>. La infección por *C. trachomatis* aumenta 2,6 veces el riesgo de contagio de VIH y otras ITS, incluido el virus papiloma<sup>13-15</sup>. En mujeres embarazadas, *C. trachomatis* aumenta en 46% el riesgo de parto prematuro y 50% el riesgo de rotura prematura de membranas. La transmisión vertical a recién nacidos produce neumonía neonatal y conjuntivitis<sup>16,17</sup>. Existen reportes nacionales que muestran que 18% de las neumonías neonatales y 8% de las conjuntivitis neonatales son causadas por *C. trachomatis*<sup>18,19</sup>.

El examen de elección para el diagnóstico de *C. trachomatis* es la amplificación de ácidos nucleicos (reacción de polimerasa en cadena-RPC). Esta técnica tiene una sensibilidad y especificidad cercana a 100%, y permite hacer el diagnóstico con todo tipo de muestras: secreción vaginal, orina, cérvix, hisopado uretral, rectal y faríngea<sup>20</sup>. Está disponible sólo en algunos laboratorios en Chile.

El tratamiento de *C. trachomatis* es simple, barato y eficaz. Una dosis única de Azitromicina de 1 gramo basta para mejorar a 95% de los infectados. Como en el caso de todas las ITS curables, debe tratarse la o las parejas sexuales de los últimos 60 días. Una segunda infección por *C. trachomatis* aumenta en 20% el riesgo de complicaciones<sup>12</sup>.

Dada la alta prevalencia y carga de enfermedad asintomática, el tamizaje es la mejor manera de prevenir sus secuelas. Tamizar una población de mujeres, reduce en 50% los procesos inflamatorios pelvianos<sup>21,22</sup>.

### Gonorrea

En los últimos 5 años ha habido un aumento del 208% de las notificaciones de gonorrea en Chile. Afecta tanto a hombres

como a mujeres, pero en Chile el 90% de las notificaciones son en hombres. Esto ocurre porque es asintomática en mujeres y da síntomas de tipo uretritis en hombres.

El diagnóstico se puede hacer cultivando una muestra endocervical en la mujer o endouretral en el hombre en el medio de Thayer Martin. Disponer de colonias permite evaluar sensibilidad antibiótica, ya que la bacteria *Neisseria gonorrhoeae* ha ido desarrollando resistencia<sup>1</sup>. La RPC permite una mayor flexibilidad en la muestra usada, auto toma vaginal, orina, boca o ano, sin perder sensibilidad ni especificidad. Sin embargo, no permite estudiar susceptibilidad antibiótica<sup>20,21</sup>.

El tratamiento de la gonorrea es Ceftriaxona 250 mg. intramuscular en dosis única y siempre debe acompañarse con tratamiento de Chlamydia por su frecuente asociación<sup>12</sup>.

### VIH

La incidencia de VIH en Chile ha tenido un incremento exponencial a pesar de que su prevalencia sigue siendo menor al 0,5%. En 2010 se confirmaron 2968 casos y en 2018 6948 casos, o sea un aumento de 236%. Todavía sigue siendo una epidemia donde la relación hombre mujer es 6/1. En 2018 se notificaron 5749 hombres y 1199 mujeres. El 40% de las notificaciones de VIH son de pacientes con Isapre, que aseguran sólo a un 15% del país. La incidencia en jóvenes y adolescentes ha ido aumentando y actualmente son los grupos con mayor alza en notificaciones<sup>22</sup>.

Las campañas preventivas que se han realizado, dirigidas a que la gente se haga el examen, se deben a la estrategia que la CDC llama "Test and Treat", que significa hacer el diagnóstico precoz para tratar lo antes posible, ya que el tratamiento antiviral en parejas discordantes baja transmisión en 80% y que el 40% de los portadores de VIH desconoce su condición. Por eso hoy el plan de Garantías Explícitas en Salud (GES) garantiza el tratamiento para todos, independiente del nivel de CD4. También está partiendo el Prep o tratamiento pre exposición con Tenofovir, ofrecido a grupos de riesgo. En Chile un ejemplo de este grupo de riesgo podría ser hombres jóvenes que tienen sexo con hombre de Isapres.

### Vacuna VPH

En Chile la vacuna cuadrivalente contra el VPH fue incluida en el Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI) el año 2014, en un esquema de dos dosis para niñas de 4° y 5° Enseñanza Básica. A partir del año 2019 se convierte en vacuna universal, al incluir también a niños varones.

La vacuna tetravalente que está en el PNI protege contra los serotipos de VPH 16 y 18, responsables del 70% de los cánceres de cérvix. Actualmente está disponible para administración pagada la vacuna nonavalente, que incluye cinco nuevos serotipos y protege contra el 90% de los cánceres de cérvix. La vacuna VPH se debe indicar a todos aquellos adolescentes o adultos jóvenes que no han recibido la vacuna a través del PNI.<sup>23</sup>

El PNI también incluye situaciones especiales para la vacunación gratuita contra el VPH: portadores del virus del VIH, víctimas de abuso sexual, mujeres con lupus eritematoso y hombres que tienen sexo con hombres (HSH).

### Vacuna Hepatitis B

En Chile están vacunados todos los recién nacidos desde el año 2005. En 2019, la primera dosis se cambia al primer día de nacido para evitar la transmisión vertical. El PNI también vacuna contra la hepatitis a adultos de riesgo como personal de salud, portadores de VIH, HSH, personas privadas de libertad, víctimas de violación y a accidentes corto punzantes. Recomendamos indicar la vacuna a adolescentes y jóvenes que nacieron antes de 2005.

### Métodos de Barrera

Uno de los pilares de la prevención de ITS es el uso de condón. Este protege hasta un 90% contra infecciones que se contagian por secreciones corporales infectadas como VIH, Chlamydia, Gonorrea, Tricomonas y Hepatitis B. Sin embargo, protege en una menor proporción cuando las infecciones se contagian por contacto de mucosas o piel, como el VPH, Herpes Genital y Sífilis<sup>11</sup>.

Las ITS se contagian por actividad sexual coital vaginal y anal, pero también pueden contagiarse por vía oro genital. En el sexo oral, para evitar el contagio entre la boca y el pene, éste debe estar recubierto con un condón. Para evitar el contagio entre la boca y genitales femeninos, se utiliza un dique oral que es un cuadrado de látex o silicona que se aplica sobre la vulva. Se puede fabricar fácilmente cortando un condón en su eje longitudinal.

### Tamizaje

El tamizaje es indispensable para identificación de infectados asintomáticos y sintomáticos, notificación, control epidemiológico y tratamiento. En Chile existen normas de tamizaje direccionadas a varios grupos específicos, pero no a adolescentes. Se tamiza a embarazadas para VIH y sífilis; a las mujeres mayores de 25 años para VPH; a los

nuevos empleados del gobierno para sífilis; a los donantes de sangre para sífilis, Hepatitis B y VIH; y a los trabajadores sexuales para sífilis, gonorrea, VIH y Hepatitis B. Existe una deuda respecto al tamizaje en adolescentes .

**VPH:** en Chile se realiza en mujeres sobre 25 años, nuestra recomendación es empezar a los 21 años excepto en las mujeres vacunadas en que el tamizaje podría partir a los 25 años<sup>26</sup>. En adolescentes, la recomendación internacional actual es no realizarlo en menores de 21 años para evitar iatrogenias<sup>24,25</sup>, excepto en situaciones puntuales como mujeres VIH (+) o multíparas adolescentes. Dada la alta prevalencia de infecciones por VPH a esta edad, (y por tanto Pap alterados), y la alta tasa de *clearance* de la infección a los 12 meses (70-90%) y una casi nula carga de enfermedad neoplásica maligna en este grupo etario, el realizar exámenes y la obtención de un resultado anormal sólo aumentará la carga económica al sistema y/o sujeto al requerir la repetición del examen y/o estudio adicional, como el costo emocional no cuantificable al saberse portadora del VPH.

**CHLAMYDIA:** en Europa y Norteamérica, los programas de tamizaje y la notificación obligatoria de Chlamydia comenzaron hace ya 15 años<sup>27,28</sup>. Se realiza anualmente en todas las mujeres sexualmente activas bajo 25 años de edad para prevenir las complicaciones reproductivas, y en mujeres embarazadas para prevenir complicaciones perinatales. Los programas de tamizaje en sujetos sanos se hacen con auto-toma del examen, esto significa que el propio paciente se toma la muestra en privado y no es necesaria la intervención de un profesional de salud. En hombres esta puede ser de orina, y en mujeres de orina y de secreción vaginal. Los estudios de sensibilidad de la auto-toma han demostrado que detectan la misma cantidad de infecciones o incluso más que el muestreo tradicional<sup>29</sup>. La auto-toma tiene mayor aceptabilidad especialmente en adolescentes, que temen al examen genital y esto ha sido corroborado en Chile<sup>30</sup>.

**VIH:** todo aquel que mantiene relaciones sexuales debiera tamizarse, cada vez que haya tenido más de una pareja desde la última vez que se hizo una prueba de VIH.

**TAMIZAJE EN PORTADORES DE UNA ITS:** Un portador de una ITS tiene 30% de probabilidad de portar otra asociada porque los factores de riesgo son similares y porque la portación de una ITS favorece el contagio o agravamiento de otra. Por lo anterior, al diagnosticar una ITS en un

paciente, siempre se deben tamizar todas las otras.

## Referencias

1. 2014 STD Surveillance | CDC. Available at: <http://www.cdc.gov/std/stats14/default.htm>. (Accessed: 7th August 2016).
2. Gerbase A C, Rowley JT, Heymann DH, et al. Global prevalence and incidence estimates of selected curable STDs. *Sex. Transm. Infect.* **74 Suppl 1**, S12-16 (1998).
3. Giuliano A, Nyitray A, Kreimer AR, et al. EUROGIN 2014 roadmap: Differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection. *Int J Cancer.* 2015 Jun 15;136(12):2752-60.
4. Pickard RK, Xiao W, Broutian TR, et al. The prevalence and incidence of oral human papillomavirus infection among young men and women, aged 18–30 years. *Sex Transm Dis* 2012; 39:559–66.
5. Ferreccio C, Prado R, Luzoro A, et al. Population-Based Prevalence and Age Distribution of Human Papillomavirus Among Women in Santiago, Chile *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(12). December 2004.
6. ENCUESTA NACIONAL DE SALUD CHILE 2003 - ENFERMEDADES transmisibles: prevalencia nacional de virus de hepatitis, hantavirus y virus del papiloma humano. Complemento al informe ENS 2003. Agosto 2004, Minsal, Chile.
7. Bruni L, Albero G, Serrano B, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Chile. Summary Report 10 December 2018. [ultimo acceso 6 marzo 2019] <https://www.hpvcentre.net/statistics/reports/CHL.pdf?t=1551890586900 updated 10 dec 2018>
8. Santander E, Fish F, Salvo A, et al. Normas de manejo y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual. Primera parte. *Rev Chilena Infectol* 2009; 26 (2): 174-90. .
9. Comunicación Personal, Carolina Peredo, Departamento de Prevención de Enfermedades de Transmisión Sexual, MINSAL e Irene Escribano, Dpto VIH Minsal, 2017.
10. Schilling A, Huneeus A, Massoc A, et al. Prevalencia y manejo de condilomas en población consultante en Chile: estudio "DIACON", en prensa, *Rev Chilena Infectol* abril 2019.
11. Huneeus A, Schilling A, Fernandez MI. Prevalence of Chlamydia Trachomatis, Neisseria Gonorrhoeae, and Trichomonas Vaginalis Infection in Chilean Adolescents and Young Adults. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* (2018). doi:10.1016/j.jpog.2018.01.003
12. Davies B, Turner KME, Frølund M, et al. Risk of reproductive complications following chlamydia testing: a population-based retrospective cohort study in Denmark. *Lancet Infect. Dis.* 2016 Sep;16(9):1057-1064.
13. Fleming DT, Wasserheit JN. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. *Sex. Transm. Infect.* 1999; 75, 3–17.
14. de Abreu AL, Malaguti N, Souza RP, et al. Association of human papillomavirus, Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis co-infections on the risk of high-grade squamous intraepithelial cervical lesion. *Am. J. Cancer Res.* 2016; 6, 1371–1383.
15. Reda S, Gonçalves FA, Mazepa MM, et al. Women infected with HIV and the impact of associated sexually transmitted infections. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2018;142(2):143-147.
16. Blas MM, Canchihuaman FA, Alva IE, et al. Pregnancy outcomes in women infected with Chlamydia trachomatis: a population-based cohort study in Washington State. *Sex. Transm. Infect.* 2007;83, 314–318 .
17. Zar HJ. Neonatal chlamydial infections: prevention and treatment. *Paediatr. Drugs.* 2005; 7(2): 103–110.



18. Martínez MA, Millan F, Gonzalez C. *Chlamydia trachomatis* genotypes associated with pneumonia in Chilean infants. *Scand. J. Infect. Dis.* 2009; 41, 313–316.
19. Valencia OC, Prado JV, Ríos M, et al. Prevalencia de *Chlamydia trachomatis* en conjuntivitis neonatal determinada mediante las técnicas de inmunofluorescencia y amplificación génica. *Rev. Médica Chile.* 2000; 128, 758–765.
20. Boyadzhyan B, Yashina T, Yatabe JH, et al. Comparison of the APTIMA CT and GC assays with the APTIMA combo 2 assay, the Abbott LCx assay, and direct fluorescent-antibody and culture assays for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. *J. Clin. Microbiol.* 2004;42, 3089–3093.
21. Chernesky MA, et al. Women find it easy and prefer to collect their own vaginal swabs to diagnose *Chlamydia trachomatis* or *Neisseria gonorrhoeae* infections. *Sex. Transm. Dis.* 2005;32(12):729–733.
22. Informe de VIH según número de muestras recibidas y confirmadas en el ISP, febrero 2019.
23. Schilling A. Preguntas frecuentes respecto a la vacuna contra el virus papiloma humano. *Rev Chilena Infectol* 2018; 35 (5): 581-586.
24. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin.* 2012;62:147–72.
25. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Screening for cervical cancer. *ACOG Practice Bulletin Number .168. Obstet Gynecol.* 2016 Oct;128(4):923-5.
26. El-Zein M, Richardson L, Franco E. Cervical Cancer Screening of HPV Vaccinated Populations: Cytology, Molecular Testing, Both or None *J Clin Virol.* 2016 Mar; 76(Suppl 1): S62–S68.
27. Kohl KS, Markowitz LE, Koumans E. H. Developments in the screening for *Chlamydia trachomatis*: a review. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2003;30, 637–658.
28. Andersen B, Olesen F, Møller JK, et al. Population-Based Strategies for Outreach Screening of Urogenital *Chlamydia trachomatis* Infections: A Randomized, Controlled Trial. *J. Infect. Dis.* 2002;185, 252–258.
29. Schachter J, Chernesky MA, Willis DE, et al. Vaginal swabs are the specimens of choice when screening for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*: results from a multicenter evaluation of the APTIMA assays for both infections. *Sex. Transm. Dis.* 2005;32 (12):725–728.
30. Huneeus A, Fernández MI, Schilling A, et al. [Adolescents find it easy to collect their own samples to study sexually transmitted infections]. *Rev. Chilena Infectol*, 2017; 34, 116–119.



## Artículo de Revisión

# Preservación de la fertilidad en medicina

**Dra. Javiera Guamán, Dr. Patricio Donoso, Dr. Pablo Sanhueza  
Dr. Patricio González, Dra. Verónica Saez, Dr. René Salinas**

Unidad de Medicina Reproductiva  
Departamento de Ginecología y Obstetricia  
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

Contacto: pdonoso@alemana.cl

## Resumen

La preservación de la fertilidad se refiere a las estrategias médico-quirúrgicas y de laboratorio destinadas a proteger y preservar el potencial reproductivo de niños y adultos en riesgo de esterilidad. Es un acto médico, de prevención y protección de la futura fertilidad. Los avances en medicina reproductiva, especialmente los relacionados a la criopreservación de gametos, embriones y tejido gonadal, hacen posible mejorar la calidad de vida y expectativas de descendencia en pacientes oncológicos en edad fértil y también en quienes por motivos personales han decidido postergar la llegada de los hijos.

En la actualidad, la criopreservación de embriones y de ovocitos maduros después de la estimulación ovárica, son los únicos métodos de preservación de la fertilidad respaldados por la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva. La criopreservación de tejido ovárico, considerado hasta

ahora como experimental, es sin duda una técnica válida y efectiva en pacientes seleccionadas<sup>1</sup>. Entonces, el aumento considerable de la demanda de preservación de la fertilidad por razones médicas oncológicas y no oncológicas, así como también por razones personales, es un desafío importante para los próximos años<sup>1</sup>.

## Indicaciones para la preservación de la fertilidad

El grupo de pacientes que se beneficiarían de las estrategias de preservación incluyen pacientes oncológicos (niños y adultos) o quienes se preparan para trasplante de médula ósea, pacientes con enfermedades autoinmunes y necesidad de recibir quimioterapia, mujeres con cirugías recurrentes de ovario (endometriosis, tumores "borderline"), también quienes padecen defectos genéticos o desean diferir su maternidad por causas no médicas y también, finalmente, como complemento de las técnicas de reproducción asistida<sup>2</sup> (Tabla 1).

**Tabla 1.**

<b>Patología oncológica</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niños y adolescentes (Leucemias, sarcomas, Linfomas, etc.)</li> <li>• Adultos jóvenes (Cáncer de mama, testicular, Linfoma, etc.)</li> </ul>
<b>Patología no oncológica</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedades autoinmunes</li> <li>• LES con y sin SAF</li> <li>• Enfermedad de Wegener</li> <li>• Enfermedades hematológicas:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• talasemia mayor</li> <li>• anemia de células falciformes y aplástica</li> </ul> </li> <li>• Nefropatías</li> <li>• Riesgo de falla ovárica prematura (FOP)             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mosaicismos de Sd. Turner</li> <li>• Historia familiar de FOP</li> </ul> </li> <li>• Cirugías repetidas de ovario. Patología benigna del ovario (endometriosis, teratomas, etc.)</li> <li>• Post-quimioterapia.</li> </ul>
<b>Indicación no médica. Causa social</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maternidad diferida</li> <li>• Edad</li> </ul>
<b>Complemento de ART</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preservación de óvulos excedentes</li> </ul>

## Enfermedades malignas u oncológicas

Actualmente los avances en los tratamientos oncológicos, han mejorado las tasas de supervivencia y curación de la enfermedad oncológica. La preservación de la fertilidad sigue siendo un desafío, especialmente en el caso de los cánceres hematológicos (linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin y leucemia) y el cáncer de mama. Estos cánceres constituyen las indicaciones más frecuentes para la preservación de la fertilidad, ya que la quimioterapia (especialmente con agentes alquilantes), la radioterapia, la cirugía o una combinación de estos tratamientos, pueden inducir insuficiencia ovárica prematura<sup>1</sup>.

La mujer nace con un número limitado de óvulos, los cuales van disminuyendo a lo largo de su vida. Esta pérdida normal se ve gravemente acelerada por los tratamientos

gonadotóxicos, produciendo en consecuencia una falla ovárica prematura. La ciclofosfamida, es el agente alquilante que causa más daño a los ovocitos y las células de la granulosa, y lo hace de una manera dependiente de la dosis. A mayor edad, se requiere menor dosis para producir infertilidad. La magnitud del daño dependerá de la reserva ovárica previa al tratamiento oncológico, del tipo y dosis de quimioterapia, o bien de la dosis, fraccionamiento y campo irradiado en caso de la radioterapia. Se ha calculado que la exposición ovárica a una dosis de menos de 2Gy produce una destrucción del 50% de los folículos primordiales<sup>3</sup>. La evaluación de riesgo gonadotóxico en la mujer es en relación a la probabilidad de ocurrencia de falla ovárica, definiendo como alto riesgo una probabilidad >80% de aparición de amenorrea, intermedio entre 30-70% y riesgo bajo <20%. Es importante destacar que la amenorrea

subestima la infertilidad, ya que la capacidad fértil se pierde años antes de dejar de menstruar<sup>5</sup>. En última instancia, la probabilidad de desarrollar insuficiencia ovárica prematura posterior a la quimio o radioterapia está relacionada con la reserva ovárica, la que puede variar enormemente de una mujer a otra<sup>6</sup>.

Los agentes quimioterapéuticos de alto riesgo de gonadotoxicidad son: Ciclofosfamida, Clorambucilo, Mefalán, Mostaza Nitrogenada y Procarbazina. Los de riesgo intermedio son el Cisplatino y la Adriamicina y los de bajo o nulo riesgo son Metotrexato, 5-Fluoracilo, Vincristina, Bleomicina, Actinomicina D<sup>7</sup>.

En el hombre, el proceso de espermatogénesis que comienza en la pubertad y continúa durante toda la vida demora aproximadamente 70 días. La exposición a gonadotóxicos produce pérdida masiva de células germinales, lo que puede llevar a una azoospermia temporal (terapia de bajo riesgo) o permanente (alto riesgo).

La evidencia disponible sugiere que la preservación de la fertilidad es muy importante para muchos pacientes a los que se les ha diagnosticado un cáncer, y que la infertilidad resultante de los distintos tratamientos puede causar un estrés psicosocial considerable<sup>4</sup>. Evaluaciones de calidad de

vida demuestran que recibir información sobre las opciones de preservación de la fertilidad previo al tratamiento oncológico la mejoran significativamente en estos pacientes<sup>8</sup>. Las Guías clínicas de la Sociedad Americana de Oncología Clínica recomiendan:

- Discutir la preservación de la fertilidad con todos los pacientes en edad reproductiva (y con los padres de niños y adolescentes), si la infertilidad es un riesgo potencial de la terapia.
- Derivar a los pacientes que deseen preservar la fertilidad y a los pacientes que tengan dudas al respecto a un especialista en medicina reproductiva.
- Realizar la preservación de la fertilidad lo antes posible, antes del tratamiento oncológico<sup>9</sup>.

A pesar de existir estas recomendaciones, se ha reportado que muchas veces los oncólogos no discuten este tema de la forma como lo hacen sobre otros efectos derivados del tratamiento. El manejo interdisciplinario de la oncofertilidad debe facilitar un circuito administrativo fluido de evaluación y manejo, establecer el riesgo individual de tratamiento en cada paciente para ofrecer la mejor medida de cuidado. Se deberá tener presente el tipo tumoral y estadio de la enfermedad, edad del paciente, urgencia de iniciar tratamiento oncológico, pronóstico global, tipo y dosis de quimioterapia y radioterapia<sup>10</sup> (Tabla 2).

**Tabla 2.**

<b>Diagnóstico. Triage inicial</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnóstico enfermedad</li> <li>• Consulta con oncólogo</li> <li>• Estadificación de la enfermedad/programación del tipo y tiempo de tratamiento</li> <li>• Derivación a especialista en medicina reproductiva</li> </ul>
<b>Patología no oncológica</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consulta con equipo de fertilidad y coordinación con oncólogo. Evaluación integral</li> <li>• Asistencia psicológica pacientes/padres</li> <li>• Discutir y decidir estrategia de preservación de la fertilidad más apropiada</li> <li>• Planter alternativas reproductivas (ovodonación o adopción)</li> </ul>
<b>Indicación no médica. Causa social</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estrategia de preservación de fertilidad adecuada enmarcada en el tratamiento guía con fin curativo</li> <li>• Personal capacitado y entrenado en asesoramiento y consentimientos</li> <li>• Circuito de cobertura en salud si corresponde (GES criopreservación espermática)</li> </ul>

## Condiciones médicas benignas

La preservación de la fertilidad también puede ofrecerse a las mujeres con ciertas afecciones benignas que conllevan el riesgo de insuficiencia ovárica prematura. Muchas afecciones autoinmunes y hematológicas requieren quimioterapia, radioterapia o ambas, e incluso trasplantes de médula ósea. El síndrome de Turner y el antecedente familiar de insuficiencia ovárica prematura son también indicaciones para la preservación de la fertilidad. Existe evidencia de que ciertas formas de insuficiencia ovárica prematura tienen una causa genética<sup>11</sup>. Otras afecciones también pueden afectar la fertilidad futura, como la presencia de tumores ováricos bilaterales, endometriosis ovárica severa o recurrente. Los endometriomas conducen a una reducción de la reserva ovárica, no solo por la demostrada inflamación y atresia folicular que generan, sino también por el manejo quirúrgico que puede causar daño en el tejido ovárico adyacente y una disminución considerable de la reserva ovárica<sup>12</sup>.

## Razones no médicas: retraso de la maternidad y disminución de la fertilidad relacionada con la edad.

La mayor amenaza para la fertilidad de la mujer es la disminución de la reserva ovárica asociada a la edad. Cada vez son más las mujeres que buscan preservar la fertilidad pues desean posponer la maternidad por diversas razones personales como la falta de pareja o de una pareja estable, razones económicas o la priorización del desarrollo profesional. La edad a la que las mujeres están buscando su primer embarazo ha ido progresivamente en aumento, desde la introducción de la píldora anticonceptiva en la década de los 60<sup>1</sup>.

En ciclos de donación de ovocitos se ha visto que la edad de la receptora no parece tener un rol en la probabilidad de éxito del tratamiento, por lo que la criopreservación de ovocitos en mujeres jóvenes y fértiles (preferentemente menores de 38 años), sin deseos aún de ser madre, ofrece a estas la posibilidad de ser sus propias donantes en el futuro<sup>4</sup>.

La sociedad e incluso la comunidad médica no consideran este tipo de preservación de la fertilidad como parte de la medicina preventiva y por lo tanto, al identificarse como una "causa no médica", queda excluida de la cobertura financiera por parte del sistema de salud. Se recomienda en general preservar un mínimo de 10 a 12 ovocitos y en los casos en que la respuesta no es la esperada, ofrecer la

estrategia de juntar ovocitos en 2 o 3 ciclos de estimulación<sup>2</sup>. Resulta importante no dejar de lado la adecuada consejería, siendo realista con las expectativas, pues la criopreservación no es garantía de maternidad futura.

## Estrategias para la preservación de la fertilidad

### **Preservación de la fertilidad en el hombre. Criopreservación espermática.**

La criopreservación espermática es la principal técnica de preservación de fertilidad en hombres y niños postpuberales. Los espermatozoides se obtienen por masturbación, idealmente emitiendo dos a tres muestras. Si no se logra obtener espermios, se puede intentar con vibroestimulación, electroeyaculación o biopsia testicular. Actualmente, muestras escasas o de mala calidad permiten lograr buena tasa de embarazo clínico usando técnicas de reproducción asistida como el ICSI (*Intracytoplasmic Sperm Injection*) y en caso de contar con abundantes espermios de buena calidad, se puede optar por técnicas de menor complejidad como la inseminación intrauterina (IIU)<sup>13</sup>.

En nuestro país la criopreservación de espermios está contemplada dentro de las garantías explícitas en salud (GES) para personas de 15 años o más con cáncer de testículo.

En niños prepuberales, no existe la posibilidad de criopreservar espermios, siendo solo posible la obtención de células germinales mediante biopsia en un contexto de un protocolo experimental y cuando exista un alto riesgo de esterilidad (>80%).

### **Preservación de la fertilidad en la mujer. Criopreservación de ovocitos maduros y embriones**

Actualmente ambas técnicas están ampliamente estandarizadas y se consideran seguras y eficientes, obteniendo tasas de embarazo comparables a las conseguidas sin congelación<sup>14</sup>. La tasa de embarazo clínico por ovocito descongelado es de un 4.5-12%<sup>15</sup>.

Para obtener ovocitos maduros se requiere estimular por 10-12 días a la paciente usando gonadotrofinas inyectables hasta que los folículos alcancen el tamaño de madurez (> 18mm). Luego, mediante aspiración folicular transvaginal, se obtienen los ovocitos que serán criopreservados. Según la preferencia personal, especialmente si la paciente tiene pareja, los ovocitos pueden ser fertilizados en ese momento

y así criopreservar los embriones resultantes. La criopreservación de embriones solo es posible si la paciente cuenta con una pareja masculina o si se dispone del uso de semen de donante, lo que abre la puerta a preocupaciones éticas y legales sobre el destino de los embriones "huérfanos" si la paciente fallece o si ella y su pareja se separan. Es así como la criopreservación de ovocitos maduros puede solucionar estos dilemas, preservando la capacidad de la mujer para procrear con un compañero elegido en el futuro, brindando autonomía reproductiva.

La técnica de vitrificación es la que ha dado mejores resultados, por lo que se prefiere a la de congelación lenta<sup>16-17</sup>. Cobo y cols. publicaron en 2016 los resultados de 137 mujeres que se habían sometido a preservación de la fertilidad mediante vitrificación de ovocitos por razones no oncológicas y posteriormente volvieron a utilizar sus ovocitos. Con 10 ovocitos, la tasa acumulada de nacidos vivos fue dos veces más alta en el grupo de mujeres de 35 años o menos (60.5%) que en el grupo de mujeres mayores (29.7%). Estos datos sugieren que se debe alentar a las mujeres a criopreservar sus óvulos a una edad más temprana para tener la mejor oportunidad de tener un hijo biológico<sup>18</sup>.

Cuando se contempla la preservación de la fertilidad en mujeres con cáncer, hay puntos importantes a tener en cuenta. Primero, la paciente debe ser post puberal. Segundo, para dar tiempo a la estimulación y vitrificación de ovocitos, el inicio de la quimioterapia debe poder postergarse al menos 10-12 días. Tercero, los protocolos de estimulación ovárica controlada deben considerar la sensibilidad a esteroides del cáncer específico. Cuarto, en la actualidad no es necesario esperar a estar en los primeros días del ciclo menstrual para iniciar la estimulación. Es posible estimular de manera urgente comenzando cualquier día del ciclo, sin afectar la calidad de los ovocitos y permitiendo a su vez retrasar lo menos posible el inicio de la terapia oncológica<sup>19</sup>. Por último, falta información sobre la calidad de los ovocitos en mujeres con cáncer porque la opción es relativamente nueva y porque la prioridad para estas mujeres es lograr la remisión completa de la enfermedad<sup>16</sup>.

### **Criopreservación de tejido de corteza ovárica**

La criopreservación de tejido ovárico es la única opción para la preservación de la fertilidad en las niñas prepuberales y mujeres que no pueden retrasar el inicio de la quimioterapia.

La técnica aún se considera experimental, mediante ooforectomía unilateral o biopsia ovárica, se obtiene corteza ovárica que es criopreservada en fragmentos delgados.

Cuando la paciente está libre de enfermedad es posible descongelar y trasplantar al ovario o pelvis los fragmentos, previo descarte de células malignas en el tejido mediante inmunohistoquímica o PCR<sup>20</sup>, logrando reestablecer la función ovárica en más del 95% de los casos<sup>21</sup>. Los criterios de selección deben ser claros, siendo el más importante el tener menos de 35 años (cuando la reserva ovárica sigue siendo alta), además de una posibilidad real de sobrevivir durante 5 años y riesgo de falla ovárica prematura mayor a un 50%.

El combinar la vitrificación ovocitaria y criopreservación del tejido ovárico en pacientes oncológicas, podría aumentar las posibilidades de obtener un nacido vivo. Por lo tanto, es recomendable ofrecer esta combinación a las pacientes postpúberes con alto riesgo de insuficiencia ovárica prematura, siempre que pueda retrasarse la quimioterapia sin poner en peligro el tratamiento oncológico<sup>1</sup>.

### **Estrategias complementarias: supresión ovárica con análogos de GnRH y transposición ovárica.**

El uso de análogos de GnRh es según la literatura controversial para preservar la fertilidad por lo que no debe usarse como única estrategia<sup>22</sup>.

La transposición ovárica, tiene como objetivo alejar los ovarios del campo irradiado fijándolos quirúrgicamente y se puede complementar con una biopsia para preservar tejido ovárico durante la misma cirugía<sup>23</sup>.

### **Desafíos futuros**

Mejorar las técnicas de congelación, minimizando los riesgos de las estrategias en pacientes oncológicos, además de garantizar el transporte seguro de las muestras para así ampliar el acceso a las técnicas preservación de la fertilidad de manera transversal a lo largo del país, constituyen indiscutibles desafíos para la próxima década. En un futuro cercano, las diversas estrategias se implementarán cada vez con mayor frecuencia, emergiendo la vitrificación ovocitaria como técnica de elección para indicaciones no oncológicas (benignas y sociales).

## Referencias

1. *Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in woman. N Engl J Med 2017; 337:1657-65.*
2. *Pesce Romina, et al. Reproducción 2017; 32:34-39.*
3. *Wallace WH, Thomson AB, Saran F, et al. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Jul;62(3):738-44.*
4. *Camus Adela. REV. MED. CLIN CONDES – 2010;21(3)440-449.*
5. *Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, et al. Acute Ovarian Failure Underestimates Age-Specific Reproductive Impairment for Young Women Undergoing Chemotherapy for Cancer. Cancer 2012; 118: 1933–1939.*
6. *Wallace WH, Kelsey TW, Anderson RA. Fertility preservation in pre-pubertal girls with cancer: the role of ovarian tissue cryopreservation. Fertil Steril 2016;105:6-12.*
7. *Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in female patients. Hum Reprod Update. 2004 May-Jun;10(3):251-66.*
8. *Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, et al. Pretreatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer. Cancer 2012; 118: 1710–1717.*
9. *Loren A, Mangu PB, Nohr Beck L, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. J. Clin. Oncol. 2013; 31: 2500–2510.*
10. *Cakmak H. Practice Committee of ASRM 2013. Fertil Steril 2013; Vol 99:1476-1484.*
11. *Nelson LM. Primary ovarian insufficiency. N Engl J Med 2009; 360:606-14.*
12. *Jadoul P, Kitajima M, Donnez O, et al. Surgical treatment of ovarian endometriomas: state of the art? Fertil Steril 2012; 98:556-63.*
13. *Tournaye H, Dohle GR, Barratt CL. Fertility preservation in men with cancer. The Lancet 2014; 385:1295-1301.*
14. *Grifo JA, Noyes N. Delivery rate using cryopreserved oocytes is comparable to conventional in vitro fertilization using fresh oocytes: potential fertility preservation for female cancer patients. Fertil Steril 2010; 93: 391–396.*
15. *Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. Fertil Steril 2013; 99: 37–43.*
16. *Cobo A, García-Velasco JA, Domingo J, et al. Is vitrification of oocytes useful for fertility preservation for age-related fertility decline and in cancer patients?. Fertil Steril 2013; 99: 1485–1495.*
17. *Rienzi L, Gracia C, Maggiulli R, et al. Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance. Hum Reprod Update 2017; 23:139-55.*
18. *Cobo A, García-Velasco JA, Coello A, et al. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. Fertil Steril 2016;105(3):755-64.e8.*
19. *Cakmak H, Zamah AM, Katz A, et al. Effective method for emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian stimulation. Fertil Steril 2013; 100: 1673–80.*
20. *Dolmans M, Luyckx V, Donnez J, et al. Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue. Fertil. Steril. 2013; 99: 1514–1522.*
21. *Donnez J, Dolmans MM. Ovarian cortex transplantation: 60 reported live births brings the success and worldwide expansion of the technique towards routine clinical practice. J Assist Reprod Genet 2015; 32:1167-70.*
22. *Bedaiwy M, Abou-Setta AM, Desai N, et al. Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2011; 95: 906–914.*
23. *Morice P, Juncker L, Rey A, et al. Ovarian transposition for patients with cervical carcinoma treated by radiosurgical combination. Fertil. Steril. 2000; 74: 743–748.*



## Artículo de Revisión

## Tamizaje en cánceres ginecológicos

**Ignacio Chavez, Patricio Gayan, Juan Pablo Aldunate, Pablo González, Eduardo Cunill, David Mayerson, Marcelo González.**

Unidad de Ginecología Oncológica  
Departamento de Ginecología y Obstetricia  
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

Contacto: mgonzalezv@alemana.cl

### Abstract

En nuestro país el cáncer constituye la segunda causa de muerte y en la próxima década alcanzará el primer lugar. Este cambio afectará inicialmente a las mujeres. La estrategia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el manejo del cáncer se basa en promoción, prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento, alivio del dolor y cuidados paliativos. En este artículo se realiza una revisión del tamizaje en los tres cánceres ginecológicos: cervicouterino, ovario y endometrio.

El cáncer cervicouterino es la patología ginecooncológica más frecuente en Chile y en países en vías de desarrollo. Actualmente se conoce bien su etiopatogenia relacionada con la infección por virus papiloma (VPH). Se dispone de dos estrategias de tamizaje: citología (PAP), convencional o líquida, y tipificación viral. El PAP es la prueba más ampliamente utilizada por su metodología simple y bajo costo; la edad de inicio de la toma y la periodicidad del examen varía en los distintos países. Tiene baja sensibilidad, y una especificidad variable. La tipificación viral cuenta con al menos cuatro pruebas aprobadas y validadas para prueba primaria, Co-test o prueba refleja después de citología.

En suma, existen actualmente cuatro estrategias a nivel mundial para el tamizaje en cáncer cervicouterino: Prueba de Papanicolaou, Prueba de VPH refleja, Prueba conjunta, Prueba de VPH primaria y Prueba de citología refleja.

El cáncer de ovario es de alta mortalidad y diagnóstico tardío. El tamizaje a población general no se aconseja, por lo que una estrategia podría ser identificar la población con factores de riesgo, tales como: edad, factores hormonales, reproductivos y genéticos (mutación BRCA, síndrome de Lynch). Las estrategias de tamizaje en ovario se basan en marcadores tumorales e imágenes. El antígeno CA 125 se eleva en un 50-80% de los cánceres de ovario. Tiene muy baja especificidad y puede elevarse en condiciones fisiológicas. El antígeno HE4 tendría una sensibilidad similar al CA125, pero mayor especificidad para neoplasias ováricas malignas. Su uso está avalado para seguimiento diagnóstico en recurrencia, pero no en tamizaje. Dentro de las imágenes, la ecografía transvaginal a población general de bajo y alto riesgo no ha demostrado utilidad en la pesquisa ni en la mejora de la sobrevida en los casos estudiados. La estrategia de tamizaje multimodal se refiere a la combinación de marcadores bioquímicos,

imágenes e historia clínica. Sin embargo, tampoco ha sido útil en población de bajo riesgo y sólo podría tener un rol en población de alto riesgo, en aquellos casos que la salpingooforoectomía profiláctica, única medida de prevención demostrada, no fuera una opción para la paciente.

### Introducción

Debido a los cambios epidemiológicos, asociados a un aumento en la expectativa de vida entre otros factores, ha habido un incremento importante en la incidencia de cáncer a nivel mundial. En nuestro país esta patología ha llegado a ser la segunda causa de muerte y se calcula que en la próxima década alcanzará el primer lugar en la lista, se espera que el cambio afecte inicialmente al grupo de mujeres. Por otro lado, el cáncer constituye ya la primera causa de Años de Vida Saludable Perdidos (AVISA) en Chile. La OMS ha definido la estrategia para combatir esta enfermedad basada en los siguientes puntos: promoción, prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento de alta calidad, alivio del dolor y cuidados paliativos <sup>(1)</sup>.

En este artículo revisamos el rol y las indicaciones actuales de la detección temprana de los cánceres ginecológicos de mayor incidencia: cáncer cervicouterino, cáncer del cuerpo uterino y cáncer de ovario. Según Globocan la incidencia para estas patologías es de 13,1, 8,4 y 6,6 por 100.000 mujeres respectivamente <sup>(2)</sup>.

### 1. Cáncer cervicouterino

El cáncer cervicouterino ocupa el primer lugar en la incidencia de cáncer ginecológico en países en desarrollo, y Chile no es una excepción a esta situación. Afecta a un importante número de mujeres, asociado a un alto costo social y económico. A nivel mundial, cerca del 50% de los pacientes que padecen cáncer cervicouterino no han tenido una evaluación adecuada, un porcentaje importante de ellas ni siquiera se han hecho alguna prueba de tamizaje <sup>(3)</sup>.

Actualmente se conoce muy bien la etiopatogenia de la enfermedad. Prácticamente la totalidad de los tumores están relacionados con el virus papiloma humano (VPH), de alto riesgo oncogénico <sup>(4,5)</sup>.

Un número cercano al 70% de los casos se relacionan con los que genotipos 16 y 18 de este virus. El proceso comienza con la incorporación de material genético del virus al núcleo celular, seguido de la desregulación en el proceso de replicación. Una vez iniciado este ciclo se

producen lesiones precursoras en la superficie del cérvix conocidas como neoplasias intraepiteliales (NIE), las cuales pueden evolucionar hacia una enfermedad invasora al cabo de un periodo variable de años. Este período depende principalmente de las condiciones del huésped; mujeres inmunodeprimidas por condiciones propias, como la infección por VIH, o terapias inmunosupresoras utilizadas para otras patologías, son particularmente susceptibles a la progresión de la enfermedad. Las NIE pueden ser tratadas en todos sus estadios con intervenciones simples, de bajo costo y morbilidad. Debido a este largo camino desde lesiones pre invasoras a enfermedad invasora es que existe en esta patología una gran oportunidad para la realización de pruebas de tamizaje, evitando de este modo llegar a un estadio avanzado de la enfermedad.

La detección de lesiones preinvasoras de cáncer de cuello uterino comenzó en la década de 1940 en Estados Unidos con el Dr. George Papanicolaou y el desarrollo de la citología cervical, utilizando un método simple y estandarizado de tinción. En paralelo, se desarrolló en Alemania la técnica de colposcopia con tinción del cuello uterino para diagnóstico de lesiones precoces. Lo primero permitió disminuir la incidencia y mortalidad en forma importante en los países que implementaron la prueba de Papanicolaou con una cobertura poblacional adecuada. Para lograr un impacto importante, ésta debe ser de al menos 80% de la población. Existen múltiples revisiones sistemáticas y metanálisis de estudios observacionales que aportan pruebas consistentes de disminución de la mortalidad por cáncer cervical mediante la estrategia de detección de lesiones precursoras de cáncer cervicouterino <sup>(6)</sup>. Desde la implementación del examen hasta la década de los 80, la mortalidad disminuyó en un 70% en Estados Unidos.

Durante mucho tiempo se sospechó un factor infeccioso en el desarrollo del cáncer cervicouterino, finalmente se identificó un virus conocido como papilomavirus como el agente etiológico de la enfermedad. En el año 1976 el Dr. Harald Zur Hausen publica el artículo en que relaciona el virus papiloma y el cáncer cervicouterino <sup>(7)</sup>. Posteriormente participó en el equipo científico que desarrolló la vacuna contra este virus.

Por lo tanto, los métodos actualmente disponibles para realizar la pesquisa de lesiones pre invasoras son dos: prueba de Papanicolaou y prueba de VPH. Existe evidencia que las pruebas asociadas podrían tener una mejor detección y prevención del cáncer cervicouterino,

comparado con el uso de cada una de ellas por separado. En un modelo publicado recientemente, las muertes asociadas con el uso de la prueba de Papanicolaou sola fue de 0.30 a 0.76 muertes por 1000 mujeres, versus 0.23 a 0.29 muertes por 1000 mujeres con la estrategia que agregó pruebas de VPH al PAP <sup>(8)</sup>.

### Prueba de Papanicolaou

Es la prueba más ampliamente utilizada a nivel mundial, básicamente por su bajo costo y metodología simple. La prueba de Papanicolaou es informada en una terminología estandarizada conocida como el sistema Bethesda, creado en el año 1988 y que ha sido revisado posteriormente en los años 1991, 2001 y 2014 <sup>(9)</sup>.

Esta prueba puede detectar la enfermedad en estadio preinvasor e invasor. La muestra obtenida de la superficie del cuello puede ser recolectada mediante dos técnicas: citología convencional y citología en base líquida. Esta última técnica permite además tomar en una misma muestra material de análisis para la prueba de VPH. Tanto en el PAP convencional como en el de base líquida se debe visualizar un número adecuado de células escamosas de la zona de transformación, de esta manera una muestra es calificada como satisfactoria o no satisfactoria.

La mayor crítica a la prueba es su baja sensibilidad, teniendo además especificidad también variable. En una revisión sistemática de 94 estudios, en los 12 con menor sesgo la sensibilidad varió del 30% al 87% y la especificidad del 86% al 100% <sup>(10)</sup>. La prueba de Papanicolaou es más sensible para detectar las neoplasias escamosas que aquellas del epitelio glandular (adenocarcinoma) <sup>(11)</sup>.

### Prueba de VPH

Existen más de 100 genotipos de virus papiloma. De estos, aproximadamente 40 pueden infectar al ser humano y dentro de este grupo 14 son considerados de alto riesgo para el cáncer cervicouterino. Las pruebas de VPH identifican la mayoría de los genotipos. Existen al menos cuatro pruebas aprobadas por la FDA para la prueba de HPV: una como prueba primaria, sin una prueba de Papanicolaou asociada, y tres para uso en Co-test junto a un PAP, o una prueba refleja con una prueba de Papanicolaou <sup>(12)</sup>. La técnica de la toma de muestra cervical es similar a la utilizada en la prueba de Papanicolaou convencional.

Una variable importante a considerar en relación a la prueba de VPH es que su uso se asocia a un aumento de

derivación a colposcopias debido a su alta sensibilidad. Esta situación se expresa mayormente en grupos de pacientes jóvenes entre 25 y 35 años <sup>(13)</sup>. Para entornos con recursos limitados se ha implementado la auto toma de muestra mediante uso de tampón, Dacron o hisopo de algodón <sup>(14)</sup>. Se han propuesto además pruebas de orina para detección de VPH, calculándose su sensibilidad y especificidad en un 73-77% y 88% respectivamente <sup>(15)</sup>.

### Edad de inicio de tamizaje en cáncer cervicouterino

Numerosas publicaciones y evidencia disponible indican que en adolescentes y mujeres menores de 21 años, la infección por VPH es rápidamente eliminada y que incluso lesiones pre invasoras regresan espontáneamente con mayor frecuencia que mujeres mayores <sup>(16)</sup>. La incidencia de cáncer cervical ajustada por edad en mujeres de 15 a 19 años en Estados Unidos es de 0.1 por 100,000 <sup>(17)</sup>. En este grupo etario, la probabilidad de realizar acciones innecesarias que dañen a la paciente son mayores. En el segmento de mujeres menores de 30 años, la infección por VPH también puede ser transitoria y las NIE pueden regresar espontáneamente. Por lo tanto, debido a la escasa especificidad y valor predictivo positivo de las pruebas del VPH, su utilidad se ve limitada y no se recomienda el uso de la prueba de tipificación viral en este grupo de edad.

En nuestro país el programa nacional de cáncer cervicouterino indica iniciar la Prueba de Papanicolaou a los 25 años, con una periodicidad cada tres años, finalizando la detección a los 65 años, sólo si la paciente tiene al menos tres tomas de Papanicolaou en los últimos 10 años.

### Estrategias de tamizaje en cáncer cervicouterino

Existen actualmente cinco modalidades de tamizaje en cáncer cervicouterino:

*Prueba de Papanicolaou:* esta modalidad es la utilizada actualmente en nuestro país. Diversos estudios han sugerido que la periodicidad de realización de este examen entre 1, 2 y 3 años no modifica la tasa de detección de cáncer cervicouterino <sup>(18)</sup> ni el riesgo de muerte por cáncer cervicouterino en mujeres entre veintiuno y veintinueve años <sup>(19, 20)</sup>.

*Prueba de VPH refleja:* en esta modalidad se toma primero una muestra de Papanicolaou y si el resultado es atípico indeterminado (ASC-US), se realiza una prueba de VPH recolectada el mismo momento en que sostuvo la citología.

Si el resultado del PAP es normal, se repite la prueba en tres años.

**Prueba conjunta:** se toma una prueba de Papanicolaou y VPH simultáneamente, si ambos resultados son normales se repite el examen en cinco años. Existe evidencia que esta estrategia no tendría diferencias con la toma de papanicolaou cada tres años <sup>(21)</sup>.

**Prueba de VPH primaria:** en esta prueba si el resultado es negativo se sugiere un seguimiento en tres a cinco años. La incidencia acumulada de NIE de alto grado al cabo de tres años es menor al 1% <sup>(22)</sup>. Algunos autores proponen que esta metodología debería reemplazar a la prueba de Papanicolaou convencional<sup>(23)</sup>.

**Prueba de citología refleja:** se toman simultáneamente las muestras para VPH y Papanicolaou. Si la prueba de VPH es positiva, se realiza la prueba de Papanicolaou. Según este último resultado, la paciente puede ser referida a un segundo nivel de atención para realizarse una colposcopia y eventual biopsia. Si la prueba de VPH es negativa, se sugiere nuevo control en un periodo de tres a cinco años. Esta última modalidad de tamizaje comienza en Chile este año (2019) con un proyecto piloto en quince servicios de salud.

### Periodicidad del examen

La frecuencia recomendada para realizar pruebas de tamizaje en cáncer cervicouterino depende de la prueba que sea elegida y de la combinación entre ellas. Un punto importante a considerar es que existe una relación directa entre la mayor frecuencia de exámenes y el consecuente aumento de derivación a colposcopias y procedimientos relacionados. Existen distintas publicaciones que sugieren que el uso de prueba conjuntas cada cinco años sería equivalente a la prueba de papanicolaou cada tres años, lo anterior con un aumento discreto del riesgo de cáncer (de 0.39 a 0.61%) <sup>(24)</sup>. Sin embargo, algunos autores plantean que el estándar de oro debería ser la prueba de Papanicolaou anual, modalidad que se utiliza ampliamente en nuestro medio <sup>(25)</sup>.

## 2. Cáncer de ovario

El cáncer de ovario es la primera causa de mortalidad por cáncer ginecológico en Estados Unidos y la segunda en Chile. Ocupa el noveno lugar en mortalidad en mujeres chilenas al año 2010<sup>(26)</sup>.

Es una neoplasia con elevada letalidad. Se estima que un 80-85% de los casos nuevos serán diagnosticados en estadios avanzados, con una sobrevida a 5 años que no supera el 30%. Cuando el diagnóstico se hace en estadios iniciales, la sobrevida a 5 años supera el 90% en algunos casos.

El cáncer de ovario constituye una enfermedad que incluye un grupo heterogéneo de neoplasias, con diversos subtipos histológicos. Se estima que el 80% de los cánceres del ovario son de tipo epitelial, por lo que la mayoría de la evidencia disponible se refiere a este subtipo y se extrapolaría a los restantes.

### Factores de riesgo

Identificar mujeres de mayor riesgo podría ayudar a identificar aquel grupo que más se beneficiaría de alguna estrategia de tamizaje. Algunos factores de riesgo propuestos incluyen la edad, factores hormonales y reproductivos (menarquia precoz y menopausia tardía, nuliparidad, hiperestimulación ovárica, endometriosis), y factores genéticos (portadoras de mutación BRCA, síndrome de Lynch).

Los antecedentes reproductivos poseen OR calculados muy discretos y en la práctica no son de utilidad para identificar pacientes de riesgo. Sin embargo los factores genéticos asociados al desarrollo de esta neoplasia, sí son de utilidad demostrada <sup>(27)</sup>.

### Mutaciones genéticas

Las mutaciones hereditarias del gen BRCA, son el único factor de riesgo bien demostrado para el desarrollo de cáncer de ovario, trompa y peritoneal. Sin embargo se estima que solo un 13-15% de los cánceres del ovario se originan a partir de una mutación germinal de BRCA. El restante 85% serían esporádicos, sin ningún factor de riesgo identificable.

La existencia de una mutación hereditaria de BRCA, confiere un riesgo para desarrollar cáncer de ovario de 35-46% y de 13-23%, si el afectado es BRCA1 o BRCA2 respectivamente. La distribución de tipo histológicos y grado es similar a pacientes no mutadas, con la diferencia que tienden a presentarlo a edades más tempranas <sup>(28,29)</sup>.

El síndrome de Lynch se asocia particularmente a la presencia de cáncer colorectal no polipoide, pero también a otras neoplasias como cáncer endometrial, ovárico, urogenital y otros digestivos. Se estima que el riesgo para

desarrollar cáncer de endometrio alcanzaría 70%, cáncer de ovario entre 3% y 14%, y daría cuenta del 1% de las pacientes con cáncer de ovario <sup>(30)</sup>.

#### Factores ambientales

El cigarro aumentaría el riesgo de cáncer de ovario de subtipo mucinoso (RR 2.1) pero no de otros subtipos <sup>(31)</sup>.

No existe evidencia suficiente que apoye otros factores ambientales como un riesgo para cáncer de ovario, por ejemplo, exposición a talco o asbesto, dieta, ejercicio, etc.

El sobrepeso y obesidad si alcanzarían riesgo significativo estadísticamente (RR 1.1 – 1.5) <sup>(32)</sup>.

#### Factores protectores

Se han descrito los siguientes factores como protectores: uso de anticonceptivos hormonales (RR 0.73), salpingooforectomía quirúrgica, histerectomía con conservación de anexos (HR 0.8), salpingoligadura (OR 0.57 – 0.8), lactancia (OR 0.72) <sup>(33, 34)</sup>.

#### Estrategias de tamizaje

Se han ensayado diferentes estrategias para el tamizaje del cáncer de ovario, que incluyen principalmente marcadores tumorales e imágenes <sup>(35)</sup>.

#### CA 125

CA 125 es un marcador que se elevaría en un 50% hasta 80% de los cánceres de ovario en estadio inicial y avanzado, respectivamente. Sin embargo posee muy baja especificidad. Se eleva en otras condiciones fisiológicas (período menstrual) o patología benigna (endometriosis, cirrosis hepática, enfermedad inflamatoria pélvica).

Tres estudios europeos evaluaron el uso de CA 125 anual en población postmenopáusica, como tamizaje de cáncer de ovario. Ninguno alcanzó un VPP superior a 3% <sup>(36, 37, 38)</sup>.

#### HE4

La proteína epididimaria 4 (HE4) tendría aparentemente igual sensibilidad, pero mejor especificidad que CA 125 para neoplasias ováricas malignas. Hoy existe un kit comercial, cuyo uso está avalado para seguimiento de pacientes y diagnóstico de recurrencia, pero no para tamizaje <sup>(39, 40)</sup>.

#### Ultrasonografía pélvica

El uso de ecografía ginecológica transvaginal (ECO TV) para el diagnóstico precoz de cáncer de ovario es controversial.

En mujeres de bajo riesgo, como es la población general, no se ha demostrado utilidad en el tamizaje ecográfico de cáncer de ovario.

El estudio UKTOCS randomizó 202.638 mujeres postmenopáusicas a no tamizaje, tamizaje ecográfico únicamente o ecografía con marcador tumoral. Después de 11 años de seguimiento, se diagnosticó cáncer de ovario en 0,6% del grupo de tamizaje ecográfico, y no se demostró reducción de la mortalidad comparado con el grupo de no tamizaje. Hubo que someter a cirugía a 10 pacientes, con hallazgos finalmente benignos, para encontrar un cáncer de ovario <sup>(41, 42)</sup>.

En mujeres de alto riesgo (historia familiar, mutación BRCA) la ECO TV tampoco ha demostrado utilidad en el diagnóstico precoz. En un estudio con más de 4.000 mujeres, se realizaron sobre 12.000 exámenes ecográficos. Todos los cánceres de ovario, trompa y peritoneal fueron detectados en estadio 3 o superior <sup>(43)</sup>.

#### Tamizaje multimodal

Se refiere al uso de estrategias combinadas, como marcadores bioquímicos, imágenes e historia clínica.

En población de bajo riesgo, existen tres estudios randomizados que mencionar.

El PLCO (*Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer screening Trial*) evaluó la mortalidad por cáncer en más de 68.000 mujeres estadounidenses postmenopáusicas, randomizadas a tamizaje con CA 125 y ECO TV, o controles rutinarios por su proveedor de salud. En un seguimiento de 6 años, el tamizaje no redujo la mortalidad e incluso llevaría a morbilidad por los falsos positivos. Se detectó cáncer de ovario en 212 mujeres del grupo de tamizaje y en 176 mujeres del grupo de control rutinario. Se encontró enfermedad avanzada (estadios III y IV) en 77% y 78% del grupo de tamizaje y en el de control rutinario, respectivamente <sup>(44)</sup>.

El UKTOCS (*UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening*) randomizó más de 200.000 mujeres postmenopáusicas en tres grupos: no tamizaje, tamizaje con ECO TV o tamizaje multimodal. Las del grupo multimodal fueron sometidas a medición de CA 125 anual, seguidas de ECO TV en caso que el resultado fuera anormal. Después de una mediana de seguimiento de 11 años, se encontró 338 casos de cáncer de ovario (0.7%) en el grupo multimodal, 314 (0.6%) en el



grupo de ECO TV y 630 (0.6%) en el grupo de no tamizaje. Se estima que 641 mujeres debieran ser tamizadas anualmente durante 14 años, para prevenir una muerte por cáncer de ovario <sup>(41)</sup>.

El estudio de cohorte de Shizuoka para tamizaje de cáncer de ovario randomizó 83.000 mujeres japonesas postmenopáusicas a una rama de tamizaje con CA 125 y ECO TV y otra de no tamizaje. En un seguimiento estimado de 9 años, no hubo diferencias significativas en la detección precoz de cáncer de ovario <sup>(45)</sup>.

En el grupo de mujeres de alto riesgo, el panorama no es diferente. Aunque no existen estudios randomizados en este grupo, los estudios de cohorte en mujeres que no han aceptado o han diferido la salpingooforectomía como método de prevención, dan algunas luces al respecto. El UK FOCSS mostró un VPP de 25% para el tamizaje con marcador CA 125 y ECO TV, lo que excede el 10% estimado necesario de VPP para tamizaje en cáncer de ovario. Aunque este estudio no demostró una reducción en la mortalidad por cáncer de ovario, si ofrece una posibilidad para aquellas mujeres que difieren la salpingooforectomía por motivos de fertilidad futura <sup>(46)</sup>.

En suma:

- El principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de ovario es la historia familiar y/o la condición conocida de portadora de mutación de BRCA.
- No se recomienda el tamizaje con CA 125 en población general.
- El uso de ECO TV como método de detección de cáncer de ovario en estadíos iniciales no ha mostrado beneficio alguno.
- En general no se recomienda el tamizaje en población general.
- La única medida de prevención demostrada en población de alto riesgo, es la salpingooforectomía profiláctica.
- El tamizaje multimodal podría tener un rol en población de alto riesgo, en caso que la salpingooforectomía profiláctica no fuera una opción para la paciente.

### 3. Cáncer de endometrio

El cáncer endometrial es la neoplasia ginecológica más común en los países desarrollados, incluido Estados Unidos. Alrededor de 63.230 mujeres serán diagnosticadas con cáncer uterino en los Estados Unidos en 2018, y 11.350 morirán de la enfermedad <sup>(47)</sup>.

La incidencia estandarizada por edad es de 26 casos por 100.000 mujeres con un riesgo acumulado de por vida de 2.9% <sup>(48)</sup>. Durante la última década, el número de nuevos casos de cáncer uterino ha aumentado en promedio 1.3% por año, con un aumento anual en la tasa de mortalidad de aproximadamente 1.6% <sup>(48)</sup>. En todo el mundo, el cáncer de endometrio representa aproximadamente 320.000 casos nuevos y 76.000 muertes por año <sup>(49)</sup>. Las tasas de incidencia más altas se observan en América del Norte y en el norte y oeste de Europa <sup>(48)</sup>.

El carcinoma endometrial se puede clasificar en 2 subtipos histológicos diferentes, con características genéticas, moleculares y clínico-patológicas distintas:

- Los adenocarcinomas endometrioides tipo 1, representan la gran mayoría (80% a 90%) de los cánceres de endometrio. Este subtipo se limita a menudo al útero en la presentación, teniendo un pronóstico más favorable <sup>(50)</sup>.
- Los cánceres de endometrio tipo 2 incluyen adenocarcinomas endometrioides de alto grado, así como serosos, células claras, carcinosarcoma o carcinomas no diferenciados. Los cánceres de tipo 2 tienden a ser tumores altamente invasivos de alto grado y representan aproximadamente el 40% de las muertes por cáncer de endometrio <sup>(51)</sup>.

En un metaanálisis publicado en 2013, por Setiawan y cols., se muestran 24 estudios epidemiológicos que evaluaron los factores de riesgo para tumores tipo 2. Los autores encontraron que la paridad, el uso de anticonceptivos orales, el tabaquismo, la edad en la menarquia y la diabetes, se asociaron con tumores tipo 1 y tipo 2 en una medida similar <sup>(52)</sup>. Sin embargo, el índice de masa corporal (IMC) tuvo un efecto mayor en los tumores tipo 1 que en los tumores tipo 2. Además, los patrones de factores de riesgo para tumores endometrioides de alto grado y tumores tipo 2 fueron similares.

#### Riesgo genético

Alrededor del 5% de los cánceres de endometrio son hereditarios <sup>(53)</sup>. La mayoría de los casos heredados son causados por el cáncer colorrectal hereditario no polipósico (HNPCC), también conocido como Síndrome de Lynch. El Síndrome de Lynch se hereda de manera autosómica dominante con penetrancia incompleta causada por una mutación de la línea germinal en uno de los genes de reparación de desajuste, incluidos MLH1, MSH2, MSH6 o



PMS2<sup>(8, 54)</sup>. Se caracteriza por una alta incidencia de cáncer colorrectal y neoplasias ginecológicas durante toda la vida. Varios estudios han destacado que para las mujeres, el riesgo de cáncer de endometrio en realidad supera el riesgo de cáncer de colon<sup>(54, 55)</sup>. Además, entre las mujeres, más de la mitad de las neoplasias malignas asociadas a Lynch presentan un cáncer ginecológico como su cáncer centinela<sup>(10, 56)</sup>. Las mujeres con Síndrome de Lynch tienen un riesgo de por vida de 50% a 70% de desarrollar cáncer de endometrio y un riesgo de por vida de 9% a 12% de desarrollar cáncer de ovario<sup>(57, 58)</sup>.

### Pruebas de detección del cáncer de endometrio

No existe una prueba de detección estándar para el cáncer de endometrio en mujeres asintomáticas.

En mujeres sintomáticas (que presentan sangrado genital) o en mujeres de alto riesgo, se pueden utilizar muestras de tejido endometrial y ecografía transvaginal para evaluar la malignidad. El legrado endometrial ha sido históricamente el método más utilizado para obtener una muestra de endometrio. El uso de la biopsia de endometrio en la oficina (aspiración o por legrado ambulatorio), ofrece una alternativa menos costosa y menos invasiva, con tasas de detección del 99,6% y 91% para el cáncer de endometrio en mujeres posmenopáusicas y premenopáusicas, respectivamente<sup>(59)</sup>.

Para las mujeres asintomáticas en la población general sin factores de riesgo, no hay evidencia que respalde la detección del cáncer de endometrio. Los estudios muestran que la detección de mujeres asintomáticas de bajo riesgo con ultrasonido conduce a resultados falsos positivos de las pruebas, lo que resulta en biopsias injustificadas<sup>(60)</sup>. Para las mujeres asintomáticas con engrosamiento endometrial descubierto de manera incidental en la ecografía ginecológica, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) recomienda no realizar una investigación de rutina adicional<sup>(60)</sup>. Las decisiones sobre investigaciones adicionales deben tomarse caso por caso en mujeres asintomáticas con aumento del engrosamiento endometrial y factores de riesgo como obesidad, diabetes o menopausia tardía<sup>(60)</sup>.

Un grupo especial lo constituyen las mujeres usuarias de Tamoxifeno, quienes deben ser informadas sobre el aumento del riesgo de cáncer de endometrio y los síntomas a monitorear. Sin embargo, no requieren monitoreo adicional más allá de la atención ginecológica de rutina<sup>(61)</sup>.

La muestra de tejido solo se debe realizar en los siguientes pacientes asintomáticos:

- a) mujeres con tumor de células de la granulosa (u otro tumor secretor de estrógeno), en quienes no se haya realizado una histerectomía.
- b) pacientes con cáncer epitelial de ovario que desean fertilidad tratamiento conservador.
- c) personas con síndrome de Lynch que tienen un útero intacto.

Las recomendaciones para la detección en pacientes con síndrome de Lynch se basan en la opinión de expertos. Incluso en esta población de alto riesgo, la vigilancia por ecografía transvaginal, histeroscopia y biopsia endometrial no otorga un beneficio comprobado. La edad de inicio de la vigilancia del cáncer también es controvertida. El riesgo de cáncer de endometrio aumenta significativamente después de los 40 años, con un diagnóstico promedio a los 46 años en pacientes con síndrome de Lynch<sup>(62)</sup>. Por lo tanto, las pautas de detección de cáncer ginecológico del *Cancer Genetics Consortium* para mujeres con síndrome de Lynch incluyen muestreo endometrial anual y ecografía transvaginal de 30 a 35 años o de 5 a 10 años antes de la edad más temprana del primer diagnóstico de cáncer asociado a Lynch de cualquier tipo en la familia<sup>(63)</sup>. Igualmente, el ACOG recomienda una biopsia de endometrio cada 1 a 2 años, a partir de los 30 a 35 años<sup>(53)</sup>. Es probable que el ultrasonido no mejore la eficacia de la detección del cáncer de endometrio cuando se usa en combinación con la toma de muestra de endometrio. Más bien, el papel principal de la ecografía en mujeres con síndrome de Lynch es la búsqueda y detección del cáncer de ovario<sup>(53)</sup>.

### Referencias

1. World Health Organization, "National Cancer Control Programmes: Policies and managerial guidelines", 2002.
2. The Global Cancer Observatory - January, 2019.
3. Abed Z, O'Leary M, Hand K, et al. Cervical screening history in patients with early stage carcinoma of the cervix. *Ir Med J.* 2006;99(5):140-2.
4. Kumar, MBBS, FRC Path, V. *Cervix: premalignant and malignant neoplasias. En Saunders (Elsevier). Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease (8th edition). ISBN 978-1-4160-3121-5. 8th edition. Saunders (Elsevier). Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease; 2009.*
5. Kjaer SK, van den Brule AJ, Paull G, et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ.* 2002; 325(7364):572.
6. Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D, et al. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2013;2:35.
7. zur Hausen H. *Condylomata Acuminata and Human Genital Cancer. Cancer*

- Research.1976; 36(2 pt 2): 794.
8. Kim JJ, Burger EA, Regan C, et al. Screening for Cervical Cancer in Primary Care: A Decision Analysis for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;320(7):706-714.
  9. Nayar R, Wilbur DC. The Pap Test and Bethesda 2014: "The reports of my demise have been greatly exaggerated (after a quotation from Mark Twain)". *J Low Genit Tract Dis* 2015; 19:175.
  10. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2000;132(10):810.
  11. Aklimunnessa K, Mori M, Khan MM, et al. Effectiveness of cervical cancer screening over cervical cancer mortality among Japanese women. *Jpn J Clin Oncol*. 2006;36(8):511 - 518.
  12. FDA approves first human papillomavirus test for primary cervical cancer screening. <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm394773.htm> (Accessed on November 24, 2014).
  13. Leinonen M, Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L, et al. Age-specific evaluation of primary human papillomavirus screening vs conventional cytology in a randomized setting. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(23):1612-23.
  14. Gök M, Heideman DA, van Kemenade FJ, et al. HPV testing on self collected cervicovaginal lavage specimens as screening method for women who do not attend cervical screening: cohort study. *BMJ*. 2010;340:c1040.
  15. Pathak N, Dodds J, Zamora J, et al. Accuracy of urinary human papillomavirus testing for presence of cervical HPV: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014;349:g5264.
  16. Mount SL, Papillo JL. A study of 10,296 pediatric and adolescent Papanicolaou smear diagnoses in northern New England. *Pediatrics*. 1999;103(3):539-545.
  17. [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2012/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/) (Accessed on April 04, 2016).
  18. Sawaya GF, Mc Connell KJ, Kulasingam SI, et al. Risk of cervical cancer associated with extending the interval between cervical-cancer screenings. *N Engl J Med*. 2003;349(16):1501-9.
  19. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al; ACS-ASCCP-ASCP Cervical Cancer Guideline Committee. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(3):147-72.
  20. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer.
  21. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force *Ann Intern Med*. 2012;156(12):880
  22. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, et al. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol*. 2015;136(2):189-97.
  23. Feldman S. Human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening: is it time to abandon Papanicolaou testing? *JAMA Intern Med*. 2014;174(10):1539-40.
  24. Stout NK, Goldhaber-Fiebert JD, Ortendahl JD, et al. Trade-offs in cervical cancer prevention: balancing benefits and risks. *Arch Intern Med*. 2008;168(17):1881-9.
  25. Kinney W, Wright TC, Dinkelspiel HE, et al. Increased Cervical Cancer Risk Associated With Screening at Longer Intervals. *Obstet Gynecol*. 2015 Feb;125(2):311-5.
  26. MINSAL, Guía Clínica GES, Cáncer de ovario epitelial, 2013.
  27. Mavaddat N, Peock S, Frost D, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105:812.
  28. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2012 Jul;30(21):2654-63.
  29. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*. 2007;25(11):1329.
  30. Barrow E, Robinson L, Alduaij W, et al. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. *Clin Genet*. 2009;75(2):141.
  31. Jordan SJ, Whiteman DC, Purdie DM, et al. Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. *Gynecol Oncol*. 2006;103(3):1122.
  32. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K, International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2016;375(8):794.
  33. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Doll R, et al. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 2008; 371:303.
  34. Rice MS, Hankinson SE, Tworoger SS. Tubal ligation, hysterectomy, unilateral oophorectomy, and risk of ovarian cancer in the Nurses' Health Studies. *Fertil Steril* 2014; 102:192.
  35. Carlson KJ, Skates SJ, Singer DE. Screening for ovarian cancer. *Ann Intern Med* 1994; 121:124.
  36. Zurawski VR Jr, Orjaseter H, Andersen A, et al. Elevated serum CA 125 levels prior to diagnosis of ovarian neoplasia: relevance for early detection of ovarian cancer. *Int J Cancer* 1988; 42:677.
  37. Einhorn N, Sjövall K, Knapp RC, et al. Prospective evaluation of serum CA 125 levels for early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992; 80:14.
  38. Jacobs I, Davies AP, Bridges J, et al. Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA 125 measurement and ultrasonography. *BMJ* 1993; 306:1030.
  39. Clarke-Pearson DL. Clinical practice. Screening for ovarian cancer. *N Engl J Med* 2009; 361:170.
  40. Shah CA, Lowe KA, Paley P, et al. Influence of ovarian cancer risk status on the diagnostic performance of the serum biomarkers mesothelin, HE4, and CA125. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18:1365.
  41. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKTOCS). *Lancet Oncol* 2009; 10:327.
  42. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387:945.
  43. Fishman DA, Cohen L, Blank SV, et al. The role of ultrasound evaluation in the detection of early-stage epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:1214.
  44. Buys SS, Partridge E, Greene MH, et al. Ovarian cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening trial: findings from the initial screen of a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:1630.
  45. Kobayashi H, Yamada Y, Sado T, et al. A randomized study of screening for ovarian cancer: a multicenter study in Japan. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18:414.
  46. Rosenthal AN, Fraser L, Manchanda R, et al. Results of annual screening in phase I of the United Kingdom familial ovarian cancer screening study highlight the need for strict adherence to screening schedule. *J Clin Oncol* 2013; 31:49.
  47. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68: 7-30.
  48. Noone AM, Howlader N, Krapcho M, et al, editors. SEER cancer statistics

- review, 1975-2015. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2016.
49. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359–86.
  50. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983;15:10.
  51. Hamilton CA, Cheung MK, Osann K, et al. Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers. *Br J Cancer* 2006;94:642.
  52. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J Clin Oncol* 2013;31(20):2607–18.
  53. Committee on Practice Bulletins-Gynecology, Society of Gynecologic Oncology. ACOG practice bulletin No. 147: Lynch syndrome. *Obstet Gynecol* 2014;124: 1042–54. Reaffirmed 2016.
  54. Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD, et al. Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. *Hum Mol Genet* 1997;6:105–10.
  55. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNAmismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999;81:214–8.
  56. Lu KH, Dinh M, Kohlmann W, et al. Gynecologic cancer as a “sentinel cancer” for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Obstet Gynecol* 2005;105(3):569–74.
  57. Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH, et al. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *Lancet Oncol* 2009;10:400.
  58. Barrow E, Robinson L, Alduaij W, et al. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. *Clin Genet* 2009;75:141.
  59. Dijkhuizen FP, Mol BW, Brölmann HA, et al. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a metaanalysis. *Cancer* 2000;89(8):1765–72.
  60. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion No. 426: the role of transvaginal ultrasonography in the evaluation of postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol* 2009;113:462–4.
  61. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion No. 601: tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol* 2014;123:1394–7.
  62. Zhou XP, Kuismanen S, Nystrom-Lahti M, et al. Distinct PTEN mutational spectra in hereditary non-polyposis colon cancer syndrome-related endometrial carcinomas compared to sporadic microsatellite unstable tumors. *Hum Mol Genet* 2002;11(4):445–50.
  63. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp). Accessed February 27, 2016.
-

## Artículo de revisión

# Endometriosis, el cáncer blanco

### **Dr. Ignacio Miranda Mendoza, PhD.**

Departamento Ginecología y Obstetricia  
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina,  
Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile  
Hospital Padre Hurtado  
Departamento Obstetricia Ginecología,  
Hospital Clínico Universidad de Chile

### **Dr. Rodolfo López**

Departamento Obstetricia y Ginecología  
Universidad Valparaíso

### **Dr. Marco Puga**

Departamento Ginecología y Obstetricia  
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina,  
Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

### **Dr. César Sandoval**

Departamento Obstetricia y Ginecología  
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina,  
Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

### **Dr. Patricio Donoso, PhD.**

Unidad de Medicina Reproductiva  
Departamento Ginecología y Obstetricia  
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina,  
Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

### **Dr. Leonardo Espíndola**

Equipo Coloproctología  
Departamento Cirugía  
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina,  
Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo,  
Santiago, Chile

### **Dr. Hugo Bermudez**

Servicio de Urología  
Departamento de Cirugía  
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina,  
Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo,  
Santiago, Chile

### **Dra. Rocío Durán**

Fellow de Cirugía Endoscópica Ginecológica  
Clínica Alemana, Hospital Padre Hurtado,  
Universidad del Desarrollo.

### **Dra. Josefina Leria**

Servicio Obstetricia y Ginecología  
Hospital Félix Bulnes

Contacto: [imiranda@alemana.cl](mailto:imiranda@alemana.cl)

## Introducción

La endometriosis se define como la presencia de glándulas endometriales y estroma fuera de la cavidad uterina. Fue descrita por primera vez por von Rokitansky en 1860<sup>1</sup> y hasta la actualidad su etiología sigue siendo desconocida.

La endometriosis es una patología ginecológica crónica frecuente, estrógeno dependiente, que afecta a un 10% de las mujeres en edad reproductiva<sup>2</sup>. Se asocia a infertilidad y dolor pélvico crónico, que puede ser severamente

invalidante, afectando de forma dramática la calidad de vida de las pacientes<sup>3-7</sup>. En pacientes que consultan dolor pélvico e infertilidad su prevalencia puede ascender a más de un 50%<sup>2,8</sup>.

El intervalo entre la presentación de los síntomas y el diagnóstico definitivo de endometriosis es de 7 a 8 años. Esto se atribuye a la superposición entre los síntomas asociados a la endometriosis y otros síndromes relacionados con el dolor<sup>9</sup> (Tablas 1 y 2).

**Tabla 1.** Síntomas frecuentes en endometriosis

Dismenorrea
Dispareunia
Disqueccia
Dolor pélvico crónico
Infertilidad
Dolor gastrointestinal, dispepsia
Disuria
Trastorno menstrual irregular
Fatiga

Adaptado de Agarwal SK, Chapron C, et al. *Am J Obstet Gynecol* 2019;42.

**Tabla 2.** Diagnósticos diferenciales de endometriosis

SÍNTOMAS	TRASTORNOS CON PRESENTACIONES CLÍNICIAS SIMILARES
Dismenorrea	Miomas uterinos Síndrome de congestión pélvica (Taylor) En adolescentes: anomalías müllerianas obstructivas
Dolor pélvico crónico no menstrual	Síndrome de intestino irritable Síndrome adherencial Dolor neuropático Síndromes de compresión de la pared abdominal
Dispareunia	Trastornos del piso pélvico Problemas psicosociales
Disqueccia	Fisura anal Trastornos del piso pélvico
Otros Síntomas Intestinales: diarrea, cólicos, estreñimiento	Síndrome de intestino irritable Hemorroides Estreñimiento funcional
Infertilidad	Factor tuboperitoneal no endometriósico (Ej Enfermedad inflamatoria pélvica) Origen Ovárico Factor masculino Infertilidad de origen desconocido
Endometrioma (quiste endometriósico)	Quiste ovárico benigno
Disuria y otras algias vesicales	Síndrome de vejiga dolorosa Cistitis intersticial Trastornos del piso pélvico

El desarrollo de la enfermedad se ha asociado con menarquia temprana, ciclos menstruales cortos, menstruación abundante y prolongada y nuliparidad, factores que favorecen el flujo menstrual retrógrado, así como una mayor exposición estrogénica<sup>6,10,11</sup>. Por otro lado el embarazo y lactancia disminuyen el riesgo de endometriosis, dada la amenorrea fisiológica asociada y la exposición a progesterona, que parece inhibir el desarrollo de la enfermedad<sup>6</sup>. De forma similar, el uso de anticonceptivos hormonales se ha asociado a menor riesgo, dado que en general disminuyen el volumen de flujo menstrual y mantiene un bajo estímulo hormonal<sup>6</sup>. Menos consistente es la asociación con otros factores, sin embargo se ha descrito menor incidencia en pacientes que realizan actividad física regular, que tienen alto consumo de frutas y verduras, y bajo consumo de alcohol<sup>6,10</sup>.

En la actualidad la nuliparidad o disminución en el número de hijos y la postergación del primer embarazo, habitualmente después de los 30 años, podrían explicar en parte el aumento en la incidencia de endometriosis observada en algunos estudios, dado que incrementan la exposición a menstruaciones abundantes y prolongadas<sup>11</sup>.

### Fisiopatología de la endometriosis

La fisiopatología de la enfermedad no se encuentra completamente establecida y varias teorías han tratado de explicar sus mecanismos de desarrollo. Las tres más aceptadas actualmente son la implantación del tejido endometrial secundario a la menstruación retrógrada, la teoría de remanentes müllerianos, la teoría de la metaplasia celómica y de la inducción. Una gran parte de las endometriosis profundas se explicarían con la teoría de la menstruación retrógrada de Sampson descrita en 1927<sup>13,14</sup>, ya que se ha establecido que las mujeres con endometriosis profunda tienen mayor frecuencia de menstruación retrógrada, y la ubicación habitual del nódulo endometriósico es en el tabique recto vaginal, justo donde se localiza finalmente el flujo menstrual<sup>14,15</sup>. Parte de esta teoría se ha logrado demostrar en animales, a través de la obstrucción experimental del flujo menstrual<sup>16,17</sup>. Este mismo efecto se ha logrado asimilar en las mujeres adolescentes con amenorrea y obstrucción del flujo menstrual secundario a una malformación mülleriana, con lo cual la cavidad endometrial no tiene salida externa y por consiguiente, se genera un flujo menstrual retrógrado aumentado a través de las trompas uterinas y hematometra<sup>18</sup>.

Sin embargo, un alto porcentaje de mujeres normales tiene menstruación retrógrada y no presentan esta patología<sup>15</sup>.

Por esto, se ha planteado que sería necesaria la existencia de cofactores para producir la enfermedad, entre los que se incluyen: el defecto anatómico cérvico uterino que favorece la menstruación retrógrada, alteraciones en el sistema inmune que afectan la remoción del tejido endometrial ectópico y la expresión anómala de moléculas a nivel del endometrio eutópico de las pacientes con endometriosis<sup>19-23</sup>.

La teoría de los remanentes müllerianos plantea una diferenciación aberrante y migración de estos ductos durante la organogénesis, que determina la presencia de tejido endometrial ectópico. Esta teoría explicaría la presencia de endometriosis en niñas premenárgicas e incluso fetos<sup>24-26</sup>. La teoría de la metaplasia celómica explica la presencia de tejido endometrial mediante transformación metaplásica del peritoneo, en respuesta a diversos estímulos (estrógenos, inflamación, factores ambientales)<sup>26,27</sup>. Posteriormente se ha observado que no sólo células peritoneales diferenciadas, sino también células madre peritoneales, endometriales y de médula ósea, pueden presentar metaplasia a células endometriales, en lo que se conoce como teoría de la inducción y más recientemente, teoría genética/epigenética<sup>24,27</sup>.

### Implantes endometriósicos: ¿El cáncer blanco?

¿Cómo el endometrio eutópico migra y se adhiere a las células mesoteliales del peritoneo pélvico? Diversas líneas de investigación han establecido sorprendentes similitudes entre el cáncer y la endometriosis. Diversos procesos tales como adhesión, invasión, angiogénesis, proliferación y sobrevivencia celular son compartidos entre ambas patologías<sup>28</sup>. Es por eso que la endometriosis ha sido denominada "el cáncer blanco".

La evidencia actual apunta a una activación de macrófagos peritoneales, con un aumento importante de producción de citoquinas inflamatorias en el líquido peritoneal de mujeres con endometriosis, generando un ambiente proinflamatorio local y la activación del sistema inmunológico, que intenta remover los implantes endometriósicos, proceso que resulta frustrado<sup>28-30</sup>.

### Diagnóstico de la endometriosis

#### ¿Es normal que duela la menstruación?

Es normal que una mujer presente malestar durante la menstruación, dado que parte del tejido eliminado cae al peritoneo (menstruación retrógrada). Sin embargo, cuando esta sintomatología es severa y afecta las actividades de



la vida diaria, el ámbito laboral, familiar o sexual, estamos frente a una enfermedad.

### ¿Cuándo sospechar endometriosis?

La sospecha diagnóstica en la endometriosis proviene de la sintomatología dolorosa: dismenorrea, dispareunia, disquecía. Particularmente cuando esta sintomatología es severa y persiste a pesar del uso de anticonceptivos y antiinflamatorios habituales.

El "gold standard" para su confirmación es mediante la observación directa de la lesión a través de la cirugía laparoscópica y su posterior resección con análisis histopatológico<sup>3,4</sup>. En la actualidad se considera que la cirugía no siempre es necesaria para la confirmación diagnóstica, ya que la anamnesis dirigida, el examen físico ginecológico y los hallazgos ecográficos son característicos<sup>32,33</sup>. En caso de dudas, el tratamiento hormonal empírico y el seguimiento clínico adecuado permiten habitualmente confirmarlo y así diferir la cirugía para cuando tenga un uso más terapéutico que sólo diagnóstico.

La endometriosis superficial se caracteriza por implantes superficiales en el peritoneo y ovario que en su mayoría son poco sintomáticos. La endometriosis profunda, en cambio, es una enfermedad severa con gran distorsión de la anatomía pélvica, con adherencias firmes y nódulos fibrosos, que generan un cuadro de sintomatología dolorosa severa, que varía según su ubicación e infiltración tales como, dismenorrea, dispareunia, disquecía catamenial, disuria, dolor pélvico crónico y rectorragia catamenial<sup>33,34</sup>.

El examen físico ginecológico es esencial para realizar el diagnóstico. En la especuloscopia, en ocasiones se puede observar una rugosidad y retracción de la mucosa vaginal retrocervical, indicando la presencia del nódulo. El tacto vaginal, permitirá confirmar el diagnóstico encontrando una masa compacta irregular, de consistencia gomosa, muy sensible al examen. Este nódulo habitualmente tiene adheridos ambos anexos, generando una retroversión uterina forzada y un compromiso del tabique recto vaginal<sup>3,4,33</sup> (Figuras 1 y 2).

### Tratamiento de la endometriosis

El objetivo del tratamiento de la endometriosis es reducir el dolor, y mejorar o preservar la fertilidad. El tratamiento de primera línea, es el manejo médico hormonal, que básicamente incluye el uso de anticonceptivos combinados, progestágenos y agonistas de la hormona liberadora de

gonadotropinas (GnRH), así como también andrógenos y anti-inflamatorios no esteroideos.

El tratamiento hormonal disminuye el dolor, el tamaño de las lesiones, pero no está claro que mejoren la fertilidad y su efecto puede ser transitorio<sup>35-37</sup>. Su objetivo es inducir un estado hipoestrogénico local mediante la supresión de la ovulación. Además, la amenorrea o hipomenorrea resultante reducen la conversión de ácido araquidónico a prostaglandinas con la menstruación y seguidamente disminuyen la dismenorrea y el dolor pélvico<sup>36</sup>.

En pacientes con dolor severo, refractarias al manejo médico o en las que éste está contraindicado, la cirugía es la elección y la vía laparoscópica la mejor forma de abordaje. La cirugía permite el diagnóstico de certeza de la endometriosis y su tratamiento mediante la ablación electroquirúrgica de las lesiones superficiales y la resección de las lesiones profundas. El tratamiento busca erradicar todos los implantes endometriósicos, idealmente restaurando la anatomía pélvica, lo cual mejora la sintomatología dolorosa y en varios casos la fertilidad<sup>33-35</sup>. Es el tratamiento de elección en la endometriosis profunda sintomática con compromiso recto vaginal, vesical o ureteral<sup>36</sup>.

### ¿FIV y criopreservación, para qué sirven?

La fecundación in-vitro es un pilar fundamental en el tratamiento de la endometriosis, obteniendo buenos resultados muchas veces sin la necesidad de manejo quirúrgico previo. Es el tratamiento de elección en pacientes con infertilidad, pero sin dolor pélvico severo<sup>35-39</sup>.

Por otra parte, la criopreservación permite almacenar ovocitos y preservar el potencial reproductivo de estas pacientes. Lo anterior es particularmente relevante en mujeres con endometriosis ovárica (endometriomas), ya que en muchos casos puede verse reducida su reserva ovárica (cantidad y calidad de folículos primordiales para lograr embarazo) producto de la enfermedad y de los tratamientos quirúrgicos realizados.

### Tratamiento especializado

El tratamiento integral de las pacientes con endometriosis es complejo, por lo que debe ser realizado por un equipo multidisciplinario en centros especializados<sup>40</sup>. En Clínica Alemana se busca optimizar el tratamiento de estas pacientes, realizando reuniones clínicas semanales donde diferentes especialistas (cirujanos ginecológicos, coloproctólogos, urólogos, ginecólogos de medicina

reproductiva, ecografistas y radiólogos expertos en endometriosis) discuten el mejor manejo para cada una de ellas.

## Terapias complementarias

Es frecuente que las pacientes consulten por terapias complementarias a las planteadas previamente. Si bien la evidencia actual no es concluyente en cuanto a la efectividad de la mayoría de estas terapias, se pueden plantear como parte del manejo integral de estas pacientes.

**Acupuntura:** en una revisión sistemática de la acupuntura para el tratamiento del dolor relacionado con la endometriosis, solo un ensayo aleatorio cumplió con los criterios de inclusión<sup>41</sup>. En ese ensayo (n=67), la acupuntura auricular fue significativamente más efectiva que la medicina herbal china para tratar la dismenorrea en mujeres con endometriosis<sup>41-42</sup>.

**Dieta:** no hay recomendaciones dietéticas para la prevención o el tratamiento de la endometriosis. Existe cierta evidencia de que el consumo de mayores cantidades de carnes rojas, lácteos y derivados aumenta el riesgo de endometriosis, mientras el consumo de frutas y verduras lo disminuye, sin embargo no hay evidencia concluyente respecto a las modificaciones en la dieta para su tratamiento<sup>6,10</sup>.

## Conclusión

La endometriosis es una enfermedad que genera un alto impacto en la calidad de vida de las mujeres y su fertilidad. Se ha observado un aumento de su prevalencia en la población motivo por el cual, hoy en día se realizan múltiples estudios para mejorar su diagnóstico y tratamiento. Existe escasa literatura a nivel nacional respecto a esta patología. Creemos importante actualizar los conocimientos de esta enfermedad, no sólo para los especialistas en ginecología, sino también para el resto de las especialidades médicas, para una sospecha y manejo integral oportuno.

## Referencias

- Von Rokitanzky C. Ueber uterusdrüsen-neubildung in uterus und ovarial sarcomen. *Zesch Gesselsch Aertz* 1860;16:577.
- Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1997 Jun;24(2):235-58.
- Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. *New Engl J Med* 1993 Jun 17;328:1759-69.
- Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004 Nov 13-19;364(9447):1789-99.
- Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Eng J Med* 2010 Jun 24;362:2389-98.
- Parazzini F, Esposito G, Tozzi L, et al. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Feb;209:3-7.
- Peterson CM, Johnstone EB, Hammoud AO, et al. Risk factors associated with endometriosis; importance of study population for characterizing disease in the ENDO study. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Jun;208(6):451.e1-11.
- Jansen E, Rijkers A, Hoppenbrouwers K, et al. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2013 Sep-Oct;19(5):570-82.
- Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Jan 6. Pii:S0002-9378(19)30002-X.
- Parazzini F, Viganò P, Candiani M, et al. Diet and endometriosis risk: a literature review. *Reprod Biomed Online*. 2013 Apr;26(4):323-36.
- Vercellini P, De Giorgi O, Aimi G, et al. Menstrual characteristics in women with and without endometriosis. *Obstet Gynecol*. 1997 Aug;90(2):264-8.
- Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, et al. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004 Apr;18(2):177-200.
- Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927; 14:422-469.
- Te Linde RW, Scott RB. Experimental endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1950;60:1147-73.
- Halme J, Hammond MG, Hulka JF, et al. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1984; 64:151-4.
- D'Hooghe TM, Bamba CS, Suleman MA, et al. Development of a model of retrograde menstruation in baboons (*Papio anubis*). *Fertil Steril* 1994;62:635-8
- D'Hooghe TM. Clinical relevance of the baboon as a model for the study of endometriosis. *Fertil Steril* 1997;68:613-25.
- Nunley WC Jr, Kitchin JD III. Congenital atresia of the uterine cervix with pelvic endometriosis. *Arch Surg* 1980;115:757-58.
- Meresman GF, Vighi S, Buquet RA, et al. Apoptosis and expression of BCL-2 and Bax in eutopic endometrium from women with endometriosis. *Fertil Steril* 2000; 74:760-766.
- Béliard A, Noel A, Foidar JM. Reduction of apoptosis and proliferation in endometriosis. *Fertil Steril* 2004;82:80-85.
- Johnson MC, Torres M, Alves A, et al. Augmented cell survival in eutopic endometrium from women with endometriosis: Expression of c-myc, TGF-beta 1 and bax genes. *Reprod Biol Endocrinol*. 2005 Sep 8; 3: 45.
- Castro J, Torres M, Sovino H, et al. P450 Arom induction in isolated control endometrial cells by peritoneal fluid from women with endometriosis. *Fertil Steril*. 2010 Dec;94(7):2521-7. Epub 2010 Apr 28.
- Bukulmez O, Hardy DB, Carr B, et al. Inflammatory status influences aromatase and steroid receptor expression in endometriosis. *Endocrinology* 2008;149:1190-204.
- Gordts S, Koninckx P, Brosens I. Pathogenesis of deep endometriosis. *Fertil Steril* 2017 Dec;108(6):872-885.e1
- Signorile PG, Baldi F, Bussani R, et al. Ectopic endometrium in human fetuses is a common event and sustains the theory of mullerianosis in the pathogenesis of endometriosis, a disease that predisposes to cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2009;28:49.
- Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2014 May;10(5):261-75.
- Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, et al. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory. *Fertil Steril* 2019 Feb;111(2):327-340.
- Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2009 Jan 15;360(3):268-79.
- González-Ramos R, Van Langendonck A, Defrère S, et al. Involvement of the nuclear factor-κB pathway in the pathogenesis of endometriosis. *Fertil Steril*. 2010;94(6):1985-94.
- Harada T, Iwabe T, Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis. *Fertil*

- Steril* 2001;76:1-10.
31. Macer ML, Taylor HS. *Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis associated infertility.* *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012 Dec;39(4):535-49.
  32. Guerriero S, Condous G, van den Bosch T, et al. *Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis.* *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Sep;48(3):318-32.
  33. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, et al. *Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment.* *Fertil Steril.* 2012 Sep;98(3):564-71.
  34. Kondo W, Zomer T, Pinto E, et al. *Deep infiltrating endometriosis: imaging features and laparoscopic correlation.* *Journal of Endometriosis* 2011; 3(4): 197 – 212.
  35. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Endometriosis and infertility: a committee opinion.* *Fertil Steril* 2012 Sep;98(3):591-8.
  36. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. *ESHRE guideline: management of women with endometriosis.* *Hum Reprod.* 2014 Mar;29(3):400-12.
  37. Olive DL, Lindheim SR, Pritts EA. *New medical treatments for endometriosis.* *Best Pract Rec Clin Obstet Gynecol* 2004;18:319-28.
  38. Brown J, Farquhar C. *Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews.* *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Mar 10;(3):CD009590.
  39. Duffy JM, Arambage K, Correa FJ, et al. *Laparoscopic surgery for endometriosis.* *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Apr 3;(4):CD011031.
  40. Chanavaz-Lacheray I, Darai E, Descamps P, et al. *Definition of endometriosis expert centres.* *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2018 Mar;46(3):376-382.
  41. Zhu X, Hamilton KD, McNicol ED. *Acupuncture for pain endometriosis.* *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Sep 7;(9):CD007864.
  42. Xiang D, Situ Y, Liang X, et al. *Ear acupuncture therapy for 37 cases of dysmenorrhea due to endometriosis.* *J Tradit Chin Med* 2002; 22: 28.
-

## Artículo de revisión

# Terapia fetal. Desde sus inicios hasta el estado del arte

**Dr. Víctor Dezerega, Dr. Daniel Pedraza, Dr. Rubén Marchant, Dr. Julio Astudillo, Dr. Julio Jiménez, Dra. Bernardita Walker**

Unidad de Medicina Materna y Fetal (UMMF)  
Departamento de Ginecología y Obstetricia  
Clínica Alemana Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: vdezerega@alemana.cl

### Resumen

Este artículo hace una revisión de la historia del diagnóstico prenatal y la terapia fetal. Analiza las indicaciones actuales de la terapia fetal no invasiva, tanto preventiva como terapéutica. Revisa las indicaciones actuales de la terapia fetal invasiva y sus limitaciones. Vislumbra las futuras terapias fetales en investigación y resume la experiencia de estas técnicas en Clínica Alemana de Santiago.

### Inicios

El estudio de la patología fetal y su eventual tratamiento prenatal ha obsesionado al quehacer obstétrico desde sus inicios.

En 1877 Prochownik publica la primera amniocentesis utilizada para tratamiento de polihidroamnios. A principios de los años 60 se describe su primer uso diagnóstico en eritroblastosis fetal <sup>(1)</sup>. En paralelo, se perfecciona el estudio genético fetal en amniocitos culminando con el primer diagnóstico de Trisomía 21 a fines de los sesenta <sup>(2)</sup>.

En paralelo, a fines de la década de los sesenta se perfecciona el estudio de metabolitos bioquímicos

fetales detectables en sangre materna para la sospecha diagnóstica de enfermedades fetales como la espina bífida mediante alfa-feto proteína <sup>(3)</sup>.

Pero el avance que revolucionó definitivamente el diagnóstico prenatal fue el ultrasonido, con el cual no solo se puede actualmente diagnosticar sobre el 90% de las malformaciones fetales, sino que también sirve de guía para procedimientos diagnósticos y terapéuticos fetales invasivos <sup>(4)</sup>.

Paralelo a esto, en los años setenta se iniciaron las primeras fetoscopías con fines diagnósticos <sup>(5)</sup>. Estas se dejaron de lado al poder hacer diagnóstico mediante agujas guiadas por ultrasonido, técnica más sencilla, más precoz y menos riesgosa <sup>(6)</sup>. Aparece así la biopsia de vellosidades coriales y las primeras transfusiones intrauterinas a mediados de los ochenta <sup>(7)</sup>.

La primera cirugía fetal abierta la realiza a principios de los años ochenta Harrison <sup>(8)</sup>. Por primera vez un feto era operado y vuelto a poner dentro del útero. Esta técnica cayó

en desuso por su gran morbimortalidad asociada y por el advenimiento de fetoscopios quirúrgicos. A comienzos de la siguiente década se realiza la primera fetoscopia laser de vasos placentarios <sup>(9)</sup> para el tratamiento de la transfusión feto-fetal. La técnica fetoscópica domina hasta ahora el arsenal terapéutico, dejando la uterotomía sólo para casos excepcionales.

En la última década también se han perfeccionado técnicas diagnósticas no invasivas como la resonancia magnética fetal <sup>(10)</sup> y el estudio de DNA fetal en sangre materna <sup>(11)</sup> que complementan formidablemente el estudio fetal.

Finalmente, la terapia génica mediante células madre <sup>(12)</sup> y nanotecnología <sup>(13)</sup> son promisorias en tratamiento de patología fetal en el futuro.

### Terapia fetal

- La terapia fetal se puede subdividir en no invasiva e invasiva.
- La no invasiva la podemos clasificar en preventiva o terapéutica.

**Terapia fetal no invasiva preventiva:** consiste en administrar medicamentos a la madre para prevenir patologías fetales potenciales. Esta práctica es costo eficiente y está en constante desarrollo <sup>(14)</sup>.

#### Indicaciones:

1. Suplementación de ácido fólico para prevención de defectos del tubo neural.
2. Administración de betametasona para inducir madurez pulmonar de prematuros.
3. Administración de Sulfato de Magnesio para protección neurológica y prevención de enterocolitis necrotizante en prematuros.
4. Prevención de hiperplasia suprarrenal congénita con Dexametasona hasta descartar enfermedad.
5. Prevención del bloqueo A-V completo en pacientes con anti-Rho o anti-La con Dexametasona.
6. Prevención de la Fenilcetonuria fetal mediante la alimentación materna adecuada.
7. Prevención de RCIU fetal mediante uso de Aspirina bajas dosis en fetos de riesgo.
8. Prevención de trombocitopenia aloinmune fetal mediante inmunoglobulinas endovenosa.
9. Prevención del riesgo de transmisión vertical de enfermedades infecciosas como el VIH y Sífilis mediante AZT y penicilina respectivamente.

**Terapia fetal no invasiva terapéutica:** consiste en tratar enfermedades fetales a través de la madre. Hay que evaluar los efectos potenciales deletéreos en la madre y requieren monitorización frecuente de niveles terapéuticos. Indicaciones <sup>(14)</sup> <sup>(15)</sup>

1. Tratamiento de taquiarritmias con digoxina, amiodarona, sotalol o flecainide.
2. Tratamiento del bocio fetal hipertiroideo con PTU o metimazol.
3. Insuficiencia cardíaca fetal mediante el uso de digitálicos para mejorar el ionotropismo.
4. Tratamiento del polihidroamnios con AINE tipo indometacina.
5. Tratamiento de enfermedades metabólicas fetales
6. Acidemia metilmalónica: Vitamina B12
7. Deficiencia múltiple de carboxilasa sintetasa: Biotina
8. Deficiencia de 3 fosfogliceratodeshidrogenasa: L-serina
9. Convulsiones piridoxina dependientes: piridoxina

**Terapia fetal invasiva (cirugía fetal):** consiste en tratar al feto mediante la invasión del útero. Podemos clasificarla en:

- a. Procedimientos guiados por ultrasonido
- b. Cirugía fetal endoscópica
- c. Cirugía fetal abierta
- d. Procedimiento EXIT

#### Procedimientos terapéuticos guiados por ultrasonido:

1. Amnioinfusión: introducción de fluidos a la cavidad amniótica a través de un trocar para aumentar el volumen del líquido amniótico. Útil para dar espacio o visibilidad en otros procedimientos como colocación de shunts o fetoscopías. También sirve para administrar medicamentos que serán deglutidos por el feto <sup>(16)</sup>.
2. Amniodrenaje: consiste en el retiro de líquido amniótico a través de un trocar. Útil para descomprimir polihidroamnios a tensión y tratamiento paliativo del síndrome de transfusión feto-fetal <sup>(17)</sup>.
3. Cordocentesis: consiste en puncionar un vaso del cordón umbilical. Útil para el diagnóstico y terapia fetal. Indicado para el tratamiento de anemia fetal, trombocitopenia fetal o cualquier condición fetal que requiera tratamiento medicamentoso directo al feto <sup>(18)</sup>.
4. Fetocentesis: consiste en la punción de algún órgano fetal, tanto para administrar medicamentos como para drenar líquidos de este:



- a. Tórax:
    - i. Drenaje de hidrotórax previo al nacimiento para descomprimir los pulmones <sup>(19)</sup>.
    - ii. Drenaje de quiste para descompresión torácica en MAQP <sup>(20)</sup>.
    - iii. Colocación de sellantes pulmonares como tratamiento del hidrotórax.
  - b. Abdomen:
    - i. Drenaje de quistes abdominales compresivos <sup>(21)</sup>
    - ii. Punción de ureteroceles vesicales obstructivos <sup>(22)</sup>
  - c. Tumores: drenaje de tumores quísticos compresivos.
  - d. Músculo: administración de medicamentos intramusculares como analgésicos, relajantes musculares, tiroglobulinas, etc.
5. Ablación de tejidos mediante LASER o radiofrecuencia: esta técnica consiste en introducir a través de una aguja, un dispositivo capaz de destruir tejido. El LASER a través de su fibra óptica es el más utilizado y permite quemar la irrigación de un gemelo acárdico en la secuencia TRAP menor de 16 semanas, vasos sanguíneos en corioangiomas sintomáticos y tumores fetales vasculares. La radiofrecuencia utiliza la misma lógica terapéutica <sup>(23)</sup>.
  6. Shunts: consiste en poner un dispositivo hueco que comunique alguna cavidad fetal con la cavidad amniótica. Se utiliza en:
    - a. Síndrome de obstrucción del tracto urinario bajo por atresia uretral o valvas posteriores. Se coloca shunt vesico-amniótico destinado a descomprimir la vejiga fetal, preservar la función renal, restaurar el líquido amniótico y garantizar el desarrollo pulmonar fetal <sup>(24)</sup>
    - b. Hidrotórax. Se coloca shunt pleuro-amniótico para descomprimir el pulmón y preservar su funcionalidad <sup>(19)</sup>.
  7. Dilatación aórtica mediante balón percutáneo en el caso de una obstrucción aórtica crítica fetal <sup>(25)</sup>.

## Cirugía fetal endoscópica

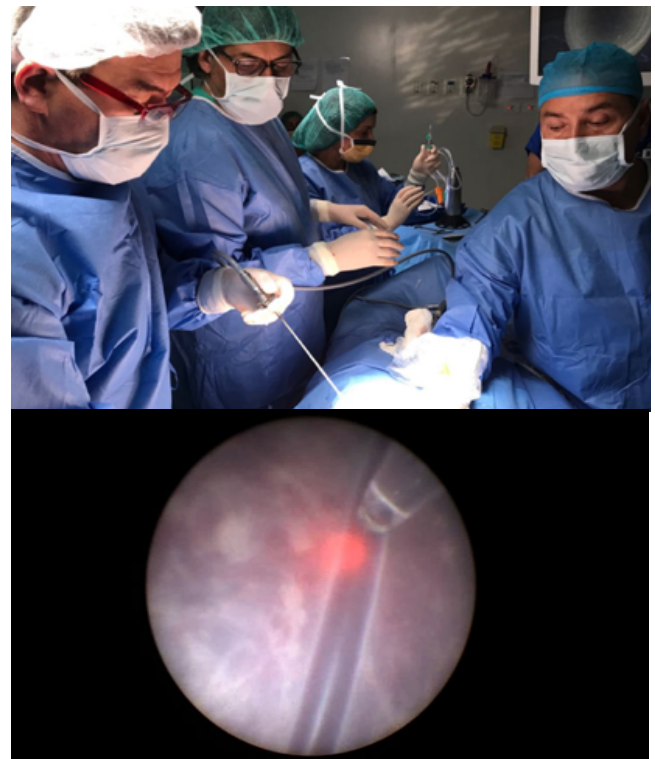
Esta técnica consiste en introducir un fetoscopio a la cavidad uterina para realizar un acto terapéutico. En general se utiliza una punción única y a través de la pared materna. Sin embargo, en casos de cirugía fetal más compleja, puede hacerse 2 o 3 punciones en el útero. A su vez estas múltiples punciones pueden ser a través de la madre o mediante una laparotomía con exposición del útero al exterior e introducción de los trócares directamente a este.

Indicaciones:

1. Síndrome de transfusión feto-fetal <sup>(26)</sup>. Figura 1
2. Coagulación bipolar en gemelo acárdico en embarazo mayor de 16 semanas <sup>(27)</sup>.

3. Introducción del balón intratraqueal en hernia diafragmática severa <sup>(28)</sup>.
4. Extracción de balón intratraqueal en fetos tratados de hernia diafragmática severa.
5. Corrección fetoscópica de mielomeningocele fetal <sup>(29)</sup>.
6. Ablación de valvas posteriores en feto con síndrome de obstrucción urinaria baja mediante la introducción del fetoscopio dentro de la vejiga fetal <sup>(30)</sup>.
7. Liberación de bandas amnióticas <sup>(31)</sup>.

**Figura 1.** Realización de Fetoscopia LASER de vasos placentarios por Síndrome de Transfusión Feto-Fetal en Clínica Alemana de Santiago.



Procedimiento EXIT (Ex utero Intrapartum Treatment Procedure) <sup>(32)</sup>

El procedimiento se planifica en fetos que tienen la vía aérea obstruida y que, al nacer, su desobstrucción será difícil.

Los principales diagnósticos prenatales son: tumores cervicales o craneofaciales obstructivos, Síndrome de CHAOS (Congenital High Airway Obstruction Syndrome) y fetos con balón endotraqueal puesto por hernia diafragmática severa que no pudieron ser retirados antes de nacer.

La técnica consiste en realizar una cesárea, pero al extraer al feto solo se saca la cabeza, y el resto del cuerpo por

debajo de la obstrucción se deja intrauterino con la placenta funcionando mientras se despeja la vía aérea fetal, tanto con intubación como cirugía descompresiva de la vía aérea.

### Cirugía fetal abierta

Esta técnica consiste en realizar una uterotomía, exponer al feto y operarlo mediante técnicas quirúrgicas clásicas y posteriormente reintroducirlo al útero, reponer el líquido amniótico y suturar el útero <sup>(33)</sup>.

Está indicada en:

1. Mielomeningocele fetal
2. Teratoma sacro cóxigeo
3. Tumores fetales que descompensen vitalmente al feto:
  - a. Tumores pulmonares
  - b. Teratoma sacro cóxigeo
  - c. Tumoraciones en otras locaciones

### Principios de la cirugía fetal:

La cirugía fetal, por el hecho de ser invasiva, presenta riesgos tanto para la madre como para el feto.

En el caso de la madre, estará expuesta a riesgos anestésicos, hemorrágicos e infecciosos.

En el caso del feto, el principal problema es la rotura prematura de membranas y el parto prematuro, que puede afectar sobre el 30% de los procedimientos mayores. A esto se le suma hemorragias, infecciones, etc.

Por ello, se han elaborado estrictos protocolos de inclusión para seleccionar candidatos a cirugía. Los principios básicos de la cirugía fetal se resumen en: <sup>(34)</sup>

1. Diagnóstico prenatal preciso y posible de corregir.
2. Ausencia de anomalías asociadas al problema a corregir.
3. Conocer la historia natural de la enfermedad.
4. La enfermedad para corregir sea de alta morbi-mortalidad.
5. Ausencia de terapia postnatal efectiva.
6. Resultado favorable en experimentación animal previa.
7. Hecho en centros especializados y en forma multidisciplinaria.
8. No comprometer el futuro reproductivo de la madre.
9. No incrementar la mortalidad materna.
10. Las terapias experimentales deben evaluarse y ofrecerse en ese contexto a las pacientes.

Aplicando estos principios, y revisando la presencia de estudios prospectivos randomizados que analicen la efectividad y riesgos de estos procedimientos, podemos afirmar actualmente:

1. Procedimientos con beneficios establecidos:
  - b. Procedimientos guiados por ultrasonido en general
  - c. Fetoscopia laser de vasos placentarios para síndrome de transfusión feto-fetal y TAPS
  - d. Cirugía abierta para tumores fetales que descompensen vitalmente al feto
  - e. Procedimiento EXIT
  - f. Mielomeningocele
2. Procedimientos con beneficios probables:
  - a. Balón traqueal en fetos con hernia diafragmática
  - b. Fetoscopia laser de ablación de valvas posteriores
  - c. Valvuloplastia en estenosis aórtica crítica

### Terapias experimentales:

1. HIFU. Sigla para High Intensity Focus Ultrasound. Esta tecnología consiste en maximizar el efecto termogénico del ultrasonido concentrando las ondas mecánicas del ultrasonido en un foco, aumentando la temperatura en ese lugar hasta 80 C. La gran ventaja es que no es invasivo. Ha sido probado exitosamente en el tratamiento del gemelo acárdico (secuencia TRAP) <sup>(35)</sup>.
2. Terapia génica y trasplante de células madre: consiste en administrar DNA sano a través de un vector como un virus, ácidos nucleicos o células madre que corrija algún defecto genético fetal. Se ha experimentado en animales con éxito y se han hecho casos en humanos con resultados promisorios <sup>(12)</sup>.
3. Nanotecnología: consiste en la administración de partículas con peso molecular menor a 1000g/mol que traspasan la placenta libremente, a la cual se le adhieren sustancias activas para el tratamiento de diversas patologías <sup>(13)</sup>.

### Experiencia en Clínica Alemana

Actualmente Clínica Alemana posee la totalidad de las herramientas de diagnóstico prenatal disponibles. En forma rutinaria se realizan biopsias de vellosidades coriales, cordocentesis y amniocentesis diagnósticas complementadas con estudio citogenético tradicional, así como test diagnósticos no invasivos de estudio de DNA fetal libre en sangre materna y resonancia magnética fetal. El programa de cirugía fetal de Clínica Alemana se inició a principios de 2005. A la fecha se han realizado 75 cirugías LASER de vasos placentarios en Síndrome de transfusión feto fetal, siendo la institución con mayor experiencia

en el área y con resultados comparables a otros centros internacionales <sup>(36)</sup>.

Además, a la fecha se han tratado dos casos de hernia diafragmática severa mediante la obstrucción traqueal fetal con balón, dos tratamientos fetoscópicos de secuencia TRAP y dos casos de terapia fetal de Osteogénesis Imperfecta mediante trasplante de células madre.

Nuestro enfoque es brindar nuestros servicios como equipo materno-fetal e involucrar a otras especialidades como psicología, neonatología, cardiología, cirugía infantil, neurocirugía, urología, etc., para asegurar una visión multidisciplinaria. Asimismo, contamos con tecnología de vanguardia e infraestructura adecuada para poder ofrecer lo mejor a nuestras pacientes.

Finalmente se está implementando un programa de entrenamiento mediante simuladores de cirugía fetal que, junto a educación continua mediante visitas a centros extranjeros, nos mantienen a la vanguardia de la terapia fetal en Chile.

## Referencias

- Liley AW. Liquor amni analysis in management of pregnancy complicated by rhesus sensitization. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1961; 82:1359-70.
- Nadler HL, Gerbie AB. Role of amniocentesis in the intra-uterine diagnosis of genetic defects. *New England Journal of Medicine.* 1970; 282:596.
- Brock DJH. Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. *Lancet.* 1972; 2:197-199.
- Woo J. Why and when is Ultrasound used in Pregnancy? *Obstetric Ultrasound: A Comprehensive Guide.* 2006
- Hobbins JC, Mahoney MJ. (1977) Fetoscopy in continuing pregnancies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1977; 129:440.
- Romero R, Jeanty P, Reece EA, et al. (1985) Sonographically monitored amniocentesis of decrease intraoperative complications. *Obstet Gynecol.* 1985; 65:426.
- Berkowitz RL, Chitkara U, Wilkins I, et al. Technical aspects of intravascular intrauterine transfusions: Lessons learned from thirty-three procedures. *Am J Obstet Gynecol.* 1987; 157: 4.
- Harrison MR, Golbus MS, Filly RA, et al. Fetal surgery for congenital hydronephrosis. *N Engl J Med* 1982; 306:591-3.
- DeLia J, Cruikshank D, Kaye W. Fetoscopic neodymium: YAG laser occlusion of placental vessels in severe twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol* 1990;75:1046-1053.
- Watanagata T, Ebrashy A, Aliyu LD, et al. Fetal magnetic resonance imaging and ultrasound. *J Perinat Med.* 2016 Jul 1;44(5):533-42.
- Iwarsson E, Jacobsson B, Dagerhamn J, et al. Analysis of cell-free fetal DNA in maternal blood for detection of trisomy 21, 18 and 13 in a general pregnant population and in a high risk population – a systematic review and meta – analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(1):7-18
- Almeida-Porada G, Atala A, Porada CD. In utero stem cell transplantation and gene therapy: rationale, history, and recent advances toward clinical application. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2016;5:16020.
- Refuerzo J, Longo M, Godin B. Targeted nanoparticles in pregnancy: a new frontier in perinatal therapeutics. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Mar; 216(3):204-205.
- Sosa A. Terapéutica fetal no invasiva. *Rev Peru ginecol obstet.* 2016; 62:2.
- Hui L, Bianchi DW. Prenatal pharmacotherapy for fetal anomalies: a 2011 update. *Prenat Diagn.* 2011 Jul;31(7):735-43.
- Guidelines for Perinatal Care, 8<sup>th</sup> edition, American Academy of Pediatrics and the American College of Obstetricians and Gynecologists (Ed), Elk Grove Village, IL and Washington D.C. 2017.
- Thompson A, Mone F, McComiskey M, et al. Amnioreduction in a singleton pregnancy: a systematic review. *J Obstet Gynaecol.* 2013; 33: 764–767.
- Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Berry SM, Stone J, Norton ME, et al. Fetal blood sampling (Level III). *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:170-80.
- Mon RA, Treadwell MC, Berman DR, et al. Outcomes of fetuses with primary hydrothorax that undergo prenatal intervention(prenatal intervention for hydrothorax) *Journal Surgical Research* 2018; 221:121-7.
- Gajewska - Knapik K, Impey L. Congenital lung lesions: Prenatal diagnosis and intervention. *Semin Pediatr Surg* 2015 24(4):156-9.
- Khalil A, Cooke PC, Mantovani E, et al. Outcome of first-trimester fetal abdominal cysts: cohort study and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43(4):413-9.
- Chalouhi GE, Morency AM, De Vlieger R, et al. Prenatal incision of ureterocele causing bladder outlet obstruction: a multicenter case series. *Prenat Diagn* 2017;37(10):968-74.
- Roethlisberger M, Strizek B, Gottschalk I, et al. First-Trimester intervention in twin reversed arterial perfusion sequence: does size matter? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50(1):40-44.
- Saccone G, D'Alessandro P, Escolino M, et al. Antenatal intervention for congenital fetal lower urinary tract obstruction (LUTO): a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 Dec 2:1-161.
- Marantz P, Grinenco S. Fetal intervention for critical aortic stenosis: advances, research and postnatal follow-up. *Curr Opin Cardiol* 2015;30(1):89-94.
- Bamberg C, Hecher K. Update on twin to twin transfusion syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2019 Jan 5. pii: S1521-6934(18)30242-6.
- Diehl W, Hecher K. Selective cord coagulation in acardiac twins. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007; 12(6):458-63.
- Ruano R, Yoshisaki CT, da Silva MM, et al. A randomized controlled trial of fetal endoscopic tracheal occlusion versus postnatal management of severe isolated congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39:20-27.
- Lapa Pedreira DA, Acacio GL, Gonçalves RT, et al. Percutaneous fetoscopic closure of large open spina bifida using a bilaminar skin substitute. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;52(4):458-66.
- Ruano R, Sananes N, Wilson C, et al. Fetal lower urinary tract obstruction: proposal for standardized multidisciplinary prenatal management based on disease severity. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48(4):476-82.
- Gueneuc A, Chalouhi GE, Boralí D, et al. Fetoscopic release of amniotic bands causing limb constriction: Case series and review of the literature. *Fetal Diagn Ther* 2019;6:1-11.
- Cruz-Martínez R, Méndez A, Pineda-Alemán H, et al. The EXIT procedure: Indications, limitations, risks and progress to the fetal endoscopic tracheal intubation. *Ginecol Obstet Mex.* 2015;83(1):58-65.
- Sala P, Prefumo M, Pastorino D, et al. Fetal surgery: an overview. *Obstet Gynecol Surv.* 2014;69(4):218-28.
- Deprest JA, Flake AW, Gratacos E, et al. The making of fetal surgery. *Prenat Diagn* 2010; 30(7):653-67.
- Okai T, Ichizuka K, Hasewaga J, et al. First successful case of non-invasive in-utero treatment of twin reversed arterial perfusion sequence by high-intensity focused ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Jul;42(1):112-4.
- Yamamoto M, Huamán M, Astudillo J, et al. Síndrome de transfusión feto-fetal: experiencia de 69 casos. *Rev Peru ginecol obstet* 2016;62(2).

## Artículo de Revisión

# Protocolo de evaluación y tratamiento de amenorrea hipotalámica funcional en adolescentes

## MANEJO DE AMENORREA HIPOTALÁMICA

### **Dra. Paula Rojas MSC.**

Endocrinóloga, Centro de Adolescencia  
Clínica Alemana de Santiago,  
Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

### **Dra. Andrea Huneeus MPH.**

Ginecóloga infanto-juvenil, Centro de Adolescencia  
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina  
Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

### **Dra. Mariana Labbe**

Psiquiatra infanto-juvenil, Centro de Adolescencia  
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina  
Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

### **F. Quiroga**

Psicóloga infanto-juvenil, Centro de Adolescencia  
Clínica Alemana de Santiago. Escuela de Psicología,  
Facultad de Ciencias Sociales, Universidad de Chile.

Contacto: [projas@alemana.cl](mailto:projas@alemana.cl)

### **Resumen**

La amenorrea hipotalámica funcional es una patología frecuente, que desafía a todos los profesionales involucrados en la salud de la adolescente. En el presente artículo se ofrece una revisión sobre este tema haciendo énfasis en recomendaciones de evaluación y diagnóstico, detallando los exámenes sugeridos en el diagnóstico diferencial y en la evaluación de complicaciones asociadas. En cuanto a tratamiento se hace énfasis en corregir como medida principal los factores gatillantes de esta condición, especialmente el déficit en el balance energético, los trastornos de la conducta alimentaria, la regulación del ejercicio y el manejo del estrés. En relación al uso de terapia hormonal se revisan los fundamentos del uso de estrógenos, principalmente como una herramienta para prevenir la pérdida de masa ósea que caracteriza a esta condición.

### **Abstract**

Functional hypothalamic amenorrhea is a frequent disease that defies all the professionals involved in the health care of adolescents. This article provides a review on this topic with an emphasis on recommendations of evaluation and diagnosis, detailing the tests suggested in the differential diagnosis and in the assessment of associated complications. In terms of treatment, emphasis is made in correcting the trigger factors of this pathology, especially the recovery of deficit in energy balance, disorders of eating behavior, the regulation of exercise and stress management. In relation to hormone therapy, the fundamentals of estrogen use are reviewed, mainly as a tool to prevent the loss of bone mass that characterizes this condition.

### **ABREVIATURAS**

AHF: Amenorrea hipotalámica funcional  
GNRH: Factor liberador de gonadotropinas  
IMC: Índice de masa corporal  
ACO: Anticonceptivos orales combinados

## Introducción

Especialistas del centro de adolescencia de Clínica Alemana de Santiago presentamos esta revisión como apoyo a los profesionales que traten a estas pacientes. Para su desarrollo nos hemos basado en la evidencia actualmente publicada y en nuestra experiencia clínica. Sugerimos complementar esta revisión con publicaciones que profundizan en la fisiopatología y patogenia <sup>(1,2)</sup>.

## Antecedentes generales

La amenorrea hipotalámica funcional (AHF) es actualmente una de las causas más frecuente de alteraciones del flujo menstrual en jóvenes <sup>(3,4)</sup>.

La definición involucra disfunción del eje hipotálamo hipófisis gonadal, en la que está comprometida principalmente la secreción de GNRH (factor liberador de gonadotrofinas) y en donde se ha descartado cualquier patología orgánica u otra causa específica identificable. Desde el punto de vista fisiopatológico, se ha explicado como un desbalance entre factores frenadores y estimuladores de la neurona secretora de GNRH <sup>(5)</sup>. Los fenómenos gatillantes descritos son el balance energético negativo (asociado o no a bajo peso), el stress y el aumento de la actividad física. La baja en los niveles de leptina y otros mediadores provenientes del tubo digestivo estarían asociados a balance energético negativo; el aumento de CRH (factor liberador de ACTH) y cortisol estarían asociados a estrés, en tanto que un aumento en los opioides se ha relacionado con ejercicio intenso <sup>(6, 7, 8, 9, 10, 11)</sup>. Estos factores desencadenantes actuarían en pacientes con hipotálamo susceptible. Se describen alteraciones genéticas que afectarían el desarrollo y función de la neurona secretora de GNRH en un 11% de estas pacientes <sup>(12)</sup>.

A pesar de ser una patología tan frecuente, su enfoque diagnóstico no está totalmente definido. En ocasiones una anamnesis y examen físico completos son suficientes para orientar el diagnóstico, en tanto que en otras pacientes el diagnóstico es menos claro por lo que el clínico debe descartar otras patologías en forma exhaustiva <sup>(13)</sup> (Ver Tabla 1).

Algo similar ocurre con el tratamiento, la recuperación de las menstruaciones es variable y muchas pacientes permanecen en amenorrea a pesar de haber conseguido corregir el bajo peso, disminuir factores estresores y ajustar actividad física. Está descrita la recuperación de ciclos ovulatorios en 61% a los 6 años de evolución <sup>(14)</sup>.

**Tabla 1. Causas de amenorrea (primaria y secundaria)**

<p><b>HIPOTÁLAMO</b></p> <p><b>Amenorrea hipotalámica funcional:</b> trastornos de conducta alimentaria; ejercicio intenso; stress; enfermedades psiquiátricas</p> <p>Retraso puberal constitucional</p> <p>Genético: síndrome de Kallmann</p> <p>Tumores SNC: craneofaringeoma</p> <p>Enfermedad infiltrativas: sarcoidosis</p> <p>Enfermedades crónicas: enfermedad celíaca</p> <p>Irradiación craneal</p> <p>TEC severo</p> <p>Otros síndromes congénitos: Prader Willi; Laurence Moon –Bield; mutación gen leptina; displasia septóptica</p>
<p><b>HIPÓFISIS</b></p> <p>Adenomas hipofisarios</p> <p><b>Hiperprolactinemia no tumoral</b></p> <p>Otros tumores: meningioma; germinoma; glioma</p> <p>Hipofisitis autoinmune</p> <p>Hipopituitarismo genético</p> <p>Infarto o apoplejía</p> <p>Silla turca vacía</p>
<p><b>OVARIO</b></p> <p><b>Falla ovárica prematura:</b> síndrome de Turner; ooforitis autoinmune; radio y quimioterapia; síndrome X frágil</p>
<p><b>ÚTERO Y TRACTO DE SALIDA</b></p> <p>agenesia uterina; agenesia vaginal, sinequias uterinas</p> <p>Himen imperforado</p> <p>Tabique vaginal</p>
<p><b>OTROS</b></p> <p><b>Embarazo</b></p> <p><b>Síndrome ovario poliquístico;</b> hiperplasia suprarrenal no clásica; síndrome de Cushing</p> <p><b>Hipotiroidismo;</b> hipertiroidismo; uso de anticonceptivos; anabólicos</p> <p>Insensibilidad androgénica</p>

*Se destacan en negrita las causas más frecuentes de amenorrea*



## Recomendaciones de evaluación y diagnóstico

Hemos separado la evaluación y diagnóstico en dos áreas: **diagnóstico diferencial etiológico y repercusiones** que el hipogonadismo y también la patología de base ha producido (ver Tabla 2). Como referencia recomendamos la reciente guía de la Endocrine Society 2017 <sup>(15)</sup>.

**Tabla 2. Complicaciones asociadas a hipogonadismo en adolescentes con AHF**

ÓSEO
Disminución de ganancia de masa ósea
Disminución de velocidad crecimiento
Disminución de DO
Aumento fracturas patológicas
CARDIOVASCULAR
Disfunción endotelial
Enfermedad coronaria en edad adulta
Arritmias (en anorexia nerviosa severa)
PSICOLÓGICO
une; radio y quimioterapia; síndrome X frágil
ÚTERO Y TRACTO DE SALIDA
Aumento en percepción estrés
Alta presencia de trastorno conducta alimentaria
Mayor prevalencia de trastornos anímicos
OTROS
Disminución de fertilidad
Dispareunia

### A) Diagnóstico diferencial

Es fundamental una **anamnesis completa** donde se indaguen antecedentes familiares de pubertad retrasada, alteraciones del ciclo menstrual o infertilidad. En la historia personal considerar patologías previas, menarquia, historia menstrual, fármacos, consumo de alcohol o drogas, evolución del peso, alimentación, dietas, restricción selectiva de alimentos, deporte, tipo de actividad física, fracturas previas asociadas a deporte o no. También indagar síntomas que orienten a lesión orgánica de hipotálamo o hipófisis como cefalea, alteraciones visuales, anosmia y galactorrea.

Preguntar **siempre** por situaciones de estrés como son cambios vitales, exigencias académicas, conflictos familiares o sentimentales, características específicas de personalidad,

ya que se describe que esta condición se asocia a rasgos de perfeccionismo, autoexigencia, baja autoestima, inseguridad y necesidad de aprobación. Recomendamos destinar un espacio de la entrevista a solas con la paciente, manteniendo la confidencialidad.

En el **examen físico** se debe consignar el peso, talla, índice de masa corporal (IMC), pulso y presión arterial, alopecia, hirsutismo, hipertricosis, lanugo, acné, acantosis nigricans, galactorrea, alteraciones de mucosa bucal, examen cardio pulmonar, presencia de masas abdomino pélvicas, campo visual por confrontación. En amenorrea primaria se recomienda realizar examen genital externo, respetando el consentimiento de la paciente.

### Exámenes iniciales

Se sugiere realizar en un primer paso B-HCG, Hemograma y VHS, Perfil Bioquímico, TSH, T4 libre, PRL, FSH, LH, Estradiol, 25 OH Vitamina D. La ecografía ginecológica puede ser realizada como examen inicial o indicarlo en estudio complementario después de recibidos los primeros exámenes.

En esta etapa, de acuerdo a la clínica de la paciente se sugiere complementar con:

- En caso de hiperandrogenismo (hirsutismo, acné alopecia): testosterona, SHBG, 17 OHP, DHEAS.
- En pacientes de bajo peso: T3, ELP, HCO3, anticuerpos anti transglutaminasa.

### Estudio complementario

- Prueba de progesterona si estradiol > de 40pg/ml o endometrio > de 5mm en ecografía: permite confirmar acción estrogénica en endometrio e identificar trastorno de la ovulación. En amenorrea primaria es útil para mostrar indemnidad de útero y tracto de salida.
- RNM de silla turca: no está recomendado en todas las pacientes. Proponemos su realización si el estudio es sugerente de Hipogonadismo Hipogonadotrófico y se agrega al menos uno de los siguientes elementos:
  - Cefalea, vómitos, sed, poliuria, galactorrea, alt campo visual
  - Hiperprolactinemia, hipotiroidismo central, hiponatremia
  - Falta de respuesta a tratamiento adecuado en 6 meses
  - Hipogonadismo Hipogonadotrófico sin clínica sugerente de AHF



## B) Evaluación de repercusiones y comorbilidades

- **Compromiso óseo:** está descrita una menor formación de masa ósea, disminución de densidad mineral ósea (DMO) y aumento del riesgo de fractura (especialmente en atletas y en anorexia nerviosa). También se ha descrito en pacientes peripuberales disminución de la velocidad de crecimiento. Además del hipoestrogenismo influyen los bajos niveles de IGF-1 e insulina y altos niveles de cortisol <sup>(16,17,18,19)</sup>. Recomendamos pedir densitometría ósea especificando determinaciones en columna vertebral y cuerpo entero cuando se presenta:
  - Amenorrea mayor a 6 meses
  - Desnutrición severa IMC<P3
  - Historia fractura patológica
- **Compromiso cardiovascular:** el hipoestrogenismo presente en AHF se asocia a disfunción endotelial <sup>(20)</sup> y podría determinar una mayor incidencia de enfermedad coronaria en la vida adulta <sup>(21)</sup>. En los casos de trastornos alimentarios severos, puede ser la causa de mortalidad, fundamentalmente por arritmias. Se sugiere solicitar electrocardiograma de reposo (ECG) si:
  - Bradicardia <60 latidos por minuto (lpm)
  - Presión arterial sistólica (PAS) <100mmHg
  - Desnutrición severa o baja de peso muy acentuada

En los casos más severos: frecuencia cardíaca <de 50 lpm, PAS <90, hipotensión ortostática y frente a prolongación del intervalo QT en el ECG se recomienda hospitalización y evaluación por cardiología <sup>(22,23)</sup>.

- Trastornos ansiosos y función cognitiva: la evaluación de pacientes con AHF muestra características psicológicas que les son comunes, como dificultad para manejar estresores habituales, excesiva preocupación por la alimentación y miedo a ganar peso, inseguridad y tendencia depresiva <sup>(24, 25)</sup>.

## Tratamiento

Se recomienda manejo en equipo multidisciplinario, idealmente conformado por especialistas en ginecología, endocrinología, psiquiatría y psicología. El tratamiento debe iniciarse con una explicación a la paciente y su familia de las causas que llevan a la AHF, de cómo ésta puede corregirse, de las repercusiones y evolución esperables.

## Nutrición:

**Recomendamos evaluación por médico nutriólogo en toda paciente con IMC bajo, historia de restricción de alimentos, sospecha de trastorno de la conducta alimentaria y también en aquellas que practican ejercicio intenso y/o competitivo.**

En las pacientes que no sean derivadas a nutrición se indica alimentación libre, asegurando adecuado aporte calórico y nutricional.

## Salud mental:

**Si sospechamos el diagnóstico de AHF sugerimos siempre evaluación por especialista en salud mental.**

En nuestro equipo hemos planteado para esta evaluación inicial una sesión de entrevista individual con psicóloga infanto-juvenil, complementada por los test diagnósticos: Escala de satisfacción con la vida (SWLS-C); Apgar familiar; Test de actitudes alimentarias (EAT-26); Cuestionario de depresión infantil (CDI). Según el resultado de esta evaluación se puede recomendar psicoterapia y/o farmacoterapia. Existe evidencia de que la terapia cognitivo conductual se asocia a efectos positivos, con recuperación de menstruaciones y mejoría de marcadores endocrinos <sup>(26)</sup>.

## Terapia estrogénica:

### Objetivos

En la literatura encontramos estudios donde se plantean beneficios del uso de estrógenos en recuperación de la secreción de gonadotropinas en pacientes con AHF, pero no son trabajos con gran validez desde el punto de vista de la evidencia por lo que no constituye hoy una indicación <sup>(27,28)</sup>. Existen dos estudios randomizados y controlados que evalúan beneficios de terapia de reemplazo hormonal sobre elementos psicológicos y cognitivos con resultados positivos. El primero muestra mejoría en instrumentos que miden ansiedad en un grupo de 20 adolescentes con anorexia nervosa <sup>(29)</sup>, el segundo muestra que la terapia de reemplazo estrogénico en adolescentes atletas en amenorrea, se asocia a mejoría en test de memoria verbal y control ejecutivo <sup>(30)</sup>. De todas maneras, se consideran aún trabajos preliminares cuyos resultados son promisorios.

Hoy en día el uso de terapia estrogénica tendría como indicación aceptada la protección ósea y la prevención de fracturas. No hay resultados que muestren disminución de la incidencia de fractura, sino acción sobre densidad mineral ósea. El principal estudio que muestra ganancia de masa ósea en respuesta a terapia estrogénica, es realizado por Misra M <sup>(31)</sup> con estradiol transdérmico en pacientes

adolescentes con anorexia, y se plantea que su beneficio estaría dado por el hecho de que no disminuye los niveles de IGF-1.

De acuerdo a estos antecedentes sugerimos evaluar en cada paciente la indicación de terapia estrogénica, tomando en cuenta no sólo la DMO sino la presencia de otros factores que determinen mayor compromiso óseo (bajo peso, amenorrea prolongada, falta de respuesta al tratamiento no farmacológico).

Se recomienda el uso de estrógeno transdérmicos, gel o parche en dosis de 100ug al día (en Chile no existe parche que aporte esa cantidad de estrógenos, por lo que se sugiere el uso de estradiol gel en frasco dosificador (2 aplicaciones al día) + progesterona cíclica (acetato de medroxiprogesterona 2,5mg o progesterona micronizada 200mg 10 días al mes). Esta indicación se aplica a las pacientes con AHF que no hayan recuperado menstruaciones en respuesta a tratamiento nutricional y psicológico, y que presenten:

- DMO con zscore <-2 y falta de respuesta densitométrica (no recuperación) con tratamiento no farmacológico bien llevado de al menos 12 meses.
- DMO zscore <-1 y >-2, que muestra deterioro en control densitómetro a pesar de tratamiento no farmacológico bien llevado por al menos 12 meses.
- DMO disminuida y antecedentes de fractura patológica (no atribuible a trauma).

El tratamiento hormonal se considera un complemento del tratamiento nutricional y de salud mental, el que es siempre prioritario.

En caso de requerirse un método anticonceptivo, hay que consignar que tanto los anticonceptivos orales combinados (ACO), como otras formas de anticonceptivos hormonales no tienen evidencia de un efecto beneficioso a nivel óseo<sup>(33)</sup>. Los resultados en los diferentes trabajos son en general poco concluyentes. Tampoco hay evidencias de que una vía de administración sea mejor que otra. Un estudio publicado por Divasta en pacientes con AN muestra que el uso de ACO con EE 20ug+ levonorgestrel 100 ug asociado a DHEA 50mg/día logra evitar la pérdida de hueso en cadera comparado con placebo<sup>(34)</sup> en tanto que Warren muestra leve ganancia de masa ósea en columna a corto plazo con el uso de ACO (EE+norgestimato) en adolescentes con AHF<sup>(35)</sup>.

Para aquellas pacientes que tienen compromiso óseo severo y que además requieren de un método anticonceptivo, no hay recomendaciones en la literatura.

### **Aporte de calcio y vitamina D**

Se recomienda mantener niveles de vitamina D entre 30-60 ng/ml. En relación al calcio, se sugiere asegurar un aporte de acuerdo a requerimientos (1000-1200 mg/día).

### **Otros fármacos**

En casos de compromiso óseo severo, con fracturas recurrentes, se ha planteado el uso de bisfosfonatos o teriparatide. Su uso en adolescentes no está aprobado, por lo que se considera restringido a protocolos y manejo por especialistas en metabolismo óseo.

### **Evolución y seguimiento**

La evolución de estos cuadros puede ser prolongada, por lo tanto es importante lograr una adherencia de la paciente al equipo tratante.

La condición de hipoestrogenismo y anaovulación genera una disminución de la fertilidad que puede requerir tratamiento, por otra parte está descrito que estas pacientes son susceptibles de presentar un mayor número de embarazos no planificados durante su evolución, lo que debe ser advertido. A largo plazo no se ha demostrado categóricamente mayor infertilidad que en la población general.

### **Conclusión**

En el presente artículo revisamos el manejo de las pacientes adolescentes con AHF, detallando la anamnesis, el examen físico y exámenes de laboratorio enfocados a precisar el diagnóstico y evaluar secuelas. Hemos explicado las bases de su tratamiento multidisciplinario. La AHF es una patología frecuente, que desafía a todos los profesionales involucrados en la salud reproductiva de la adolescente.

### **Referencias**

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril.* 2006;86 (Suppl 1):S148-55.
2. Reindollar RH, Novak M, Tho SP, et al. Adult-onset amenorrhea: a study of 262 patients. *Am J Obstet Gynecol.* 1986; 155(3):531-43.
3. Fourman LT, Fazeli PK. Neuroendocrine causes of amenorrhea--an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Mar;100(3):812-24.
4. Ackerman K, Misra M. Functional hypothalamic amenorrhea: Pathophysiology and clinical manifestations. UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on June 2018).
5. Gordon CM. Clinical practice. Functional hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med.* 2010 Jul 22;363(4):365-71.

6. Perkins RB, Hall JE, Martin KA. Aetiology, previous menstrual function and patterns of neuro-endocrine disturbance as prognostic indicators in hypothalamic amenorrhoea. *Hum Reprod.* 2001 Oct;16(10):2198-205.
7. Maimoun L, Georgopoulos NA, Sultan C. Endocrine disorders in adolescent and young female athletes: impact on growth, menstrual cycles, and bone mass acquisition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Nov;99(11):4037-50.
8. Miller KK. Endocrine dysregulation in anorexia nervosa update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Oct;96(10):2939-49.
9. Pauli SA, Berga SL. Athletic amenorrhea: energy deficit or psychogenic challenge? *Ann N Y Acad Sci.* 2010 Sep;1205:33-8.
10. Harber VJ, Sutton JR, MacDougall JD, Woolever CA, Bhavnani BR. Plasma concentrations of beta-endorphin in trained eumenorrheic and amenorrheic women. *Fertil Steril.* 1997 Apr;67(4):648-53.
11. Russell M, Stark J, Nayak S, et al. Peptide YY in adolescent athletes with amenorrhea, eumenorrheic athletes and non-athletic controls. *Bone.* 2009 Jul;45(1):104-9.
12. Caronia LM, Martin C, Welt CK, et al. A genetic basis for functional hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med.* 2011 Jan 20;364(3):215-225.
13. Merino P. *Endocrinología ginecológica.* Santiago (Chile): Editorial Médica 2016. Capítulo 12, Amenorrea primaria y secundaria; 162-176.
14. Hirvonen E. Etiology, clinical features and prognosis in secondary amenorrhea. *Int J Fertil.* 1977;22(2):69-76.
15. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, et al. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 May;102(5):1413-1439.
16. Cano Sokoloff N, Eguiguren ML, Wargo K, et al. Bone parameters in relation to attitudes and feelings associated with disordered eating in oligo-amenorrheic athletes, eumenorrheic athletes, and nonathletes. *Int J Eat Disord.* 2015 Jul;48(5):522-6.
17. Ackerman KE, Cano Sokoloff N, DE Nardo Maffazioli G, Clarke HM, Lee H, Misra M. Fractures in Relation to Menstrual Status and Bone Parameters in Young Athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2015 Aug;47(8):1577-86.
18. Mitchell DM, Tuck P, Ackerman KE, et al. Altered trabecular bone morphology in adolescent and young adult athletes with menstrual dysfunction. *Bone.* 2015 Dec; 81:24-30.
19. Kandemir N, Slattery M, Ackerman KE, et al. Bone Parameters in Anorexia Nervosa and Athletic Amenorrhea: Comparison of Two Hypothalamic Amenorrhea States. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Jun 1; 103(6):2392-2402.
20. O'Donnell E, Goodman JM, Harvey PJ. Clinical review: Cardiovascular consequences of ovarian disruption: a focus on functional hypothalamic amenorrhea in physically active women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Dec;96(12):3638-48.
21. Bairey Merz CN, Johnson BD, Sharaf BL, Bittner V, Berga SL, Braunstein GD, Hodgson TK, Matthews KA, Pepine CJ, Reis SE, Reichek N, Rogers WJ, Pohost GM, Kelsey SF, Sopko G; WISE Study Group. Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women: a report from the NHLBI-sponsored WISE study. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Feb 5;41(3):413-9.
22. Swenne I. Heart risk associated with weight loss in anorexia nervosa and eating disorders: electrocardiographic changes during the early phase of refeeding. *Acta Paediatr.* 2000 Apr; 89(4):447-52.
23. Bomba M, Corbetta F, Gambera A, et al. Heart rate variability in adolescents with functional hypothalamic amenorrhea and anorexia nervosa. *Psychiatry Res.* 2014 Feb 28;215(2):406-9.
24. Dundon CM, Rellini AH, Tonani S, Santamaria V, Nappi R. Mood disorders and sexual functioning in women with functional hypothalamic amenorrhea. *Fertil Steril.* 2010 Nov; 94(6):2239-43.
25. Marcus MD, Loucks TL, Berga SL. Psychological correlates of functional hypothalamic amenorrhea. *Fertil Steril.* 2001 Aug; 76(2):310-6.
26. Michopoulos V, Mancini F, Loucks TL, et al. Neuroendocrine recovery initiated by cognitive behavioral therapy in women with functional hypothalamic amenorrhea: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2013 Jun; 99(7):2084-91.
27. Genazzani AD, Meczekalski B, Podfigurna-Stopa A, et al. Estriol administration modulates luteinizing hormone secretion in women with functional hypothalamic amenorrhea. *Fertil Steril.* 2012 Feb;97(2):483-8.
28. Shen ZQ, Xu JJ, Lin JF. Resumption of menstruation and pituitary response to gonadotropin-releasing hormone in functional hypothalamic amenorrhea subjects undertaking estrogen replacement therapy. *J Endocrinol Invest.* 2013 Nov;36(10):812-15.
29. Misra M, Katzman DK, Estella NM, et al. Impact of physiologic estrogen replacement on anxiety symptoms, body shape perception, and eating attitudes in adolescent girls with anorexia nervosa: data from a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2013 Aug;74(8):e765-71.
30. Baskaran C, Cunningham B, Plessow F, et al. Estrogen Replacement Improves Verbal Memory and Executive Control in Oligomenorrheic/Amenorrheic Athletes in a Randomized Controlled Trial. *J Clin Psychiatry.* 2017 May;78(5):e490-e49.
31. Misra M, Katzman D, Miller KK, et al. Physiologic estrogen replacement increases bone density in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Bone Miner Res.* 2011 Oct;26(10):2430-8.
32. Ackerman K, Misra M. Functional hypothalamic amenorrhea: Evaluation and management. UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on June 2018).
33. ACOG Committee Opinion No. 740: Gynecologic Care for Adolescents and Young Women with Eating Disorders. *Obstet Gynecol.* 2018 Jun;131(6):e205-e213.
34. Divasta AD, Feldman HA, Giancaterino C, et al. The effect of gonadal and adrenal steroid therapy on skeletal health in adolescents and young women with anorexia nervosa. *Metabolism.* 2012 Jul;61(7):1010-20.
35. Warren MP, Miller KK, Olson WH, et al. Effects of an oral contraceptive (norgestimate/ethinyl estradiol) on bone mineral density in women with hypothalamic amenorrhea and osteopenia: an open-label extension of a double-blind, placebo-controlled study. *Contraception.* 2005 Sep;72(3):206-11.

## Artículo de Revisión

# Cirugía ginecológica mínimamente invasiva, estado del arte

### **Dr. Ignacio Miranda Mendoza, PhD.**

Profesor Asistente, Obstetricia y Ginecología,  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile.  
Departamento Obstetricia y Ginecología  
Profesor Adjunto  
Departamento Obstetricia y Ginecología,  
Hospital Padre Hurtado, Clínica Alemana de Santiago,  
Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

### **Dra. Rocío Durán C.**

Fellow de Cirugía Endoscópica Ginecológica  
Clínica Alemana de Santiago, Hospital Padre Hurtado,  
Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

### **Dra. Josefina Leria**

Servicio Obstetricia y Ginecología  
Hospital Félix Bulnes

### **Dra. Mariane Von Mühlenbrock**

Departamento Obstetricia y Ginecología,  
Hospital Padre Hurtado, Clínica Alemana de Santiago,  
Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

### **Dr. Marco Puga**

Jefe Unidad Oncología  
Departamento Obstetricia y Ginecología  
Clínica Alemana de Santiago,  
Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

### **Dr. César Sandoval**

Jefe Pabellón Maternidad  
Departamento Ginecología y Obstetricia  
Clínica Alemana de Santiago,  
Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: doctorignaciomiranda@gmail.com

## Introducción

El desarrollo de la Cirugía Mínimamente Invasiva (CMI) ha sido acelerado en los últimos años y desde la primera histerectomía laparoscópica en 1988 descrita por Harry Reich<sup>1</sup>, la técnica endoscópica se ha convertido en un procedimiento de rutina en muchos países<sup>2,3</sup>.

La promoción y formación de profesionales en la implementación de estas nuevas tecnologías es fundamental para el desarrollo de la región y del país. En la medida en que la formación de los cirujanos ha mejorado se han sistematizado las técnicas quirúrgicas y al bajar los

costos del instrumental quirúrgico, se ha hecho posible el acceso a gran parte de la población<sup>4</sup>.

## ¿Para qué sirve la CMI?

Muchas veces se piensa que el principal beneficio de la CMI son sus cicatrices más pequeñas, con los consiguientes beneficios estéticos en las pacientes. Sin embargo, sus verdaderos beneficios se han traducido en la disminución de la morbilidad de las cirugías en comparación con la técnica abierta<sup>6</sup>. Los beneficios demostrados de la CMI son múltiples, las cuales se observan en la Tabla 1<sup>2-6</sup>.

**Tabla 1.**

<b>Ventajas de la cirugía endoscópica</b>
• Menor dolor postoperatorio
• Menor tiempo de recuperación
• Menor tiempo de hospitalización
• Incorporación laboral temprana
• Menor morbilidad

Por otro lado, el desarrollo de la tecnología incorporando cámaras de alta definición, y de la electrocirugía, ha permitido una mayor precisión en la disección pélvica y en el abordaje retroperitoneal, contribuyendo a la realización de cirugías ginecológicas complejas, como endometriosis profunda, cirugías de piso pélvico y oncológicas.

## Breve historia de la cirugía endoscópica

La historia de la cirugía endoscópica se inició en 1805, con la creación por Philipp Bozzini en Viena de un aparato que permitía la transmisión de la luz generada por una vela a través de un tubo, el cual llamó "*Lichtleiter*" o "*conductor lumínico*"<sup>7</sup>. Posteriormente, Antoine Jean Desormaux (1853), lo utilizó para el estudio de vejiga, cuerpo y cuello uterino<sup>8</sup>.

Las primeras fotografías de patología intravesical fueron tomadas por Stein en 1874 y tras la aparición de la primera lámpara incandescente en 1878, Nitze logra adaptar la luz a la punta de lo que hoy es el cistoscopio moderno<sup>8</sup>.

Kelling en Alemania en 1901 realizó la primera observación del abdomen de una perra llenándolo de aire a través de una aguja y Jacobaeus en 1912 aplicó esta técnica por primera vez en un ser humano. La describió como laparoscopia y por esto es considerado por muchos el pionero en esta técnica<sup>4,7</sup>.

Veress en 1938 inventó una aguja para el tratamiento del neumotórax, que luego fue adaptada para la generación del neumoperitoneo<sup>8</sup>. En 1946 Palmer describió la técnica de la pelviscopia transabdominal, ubicando a la paciente en decúbito dorsal y en posición de Trendelenburg, técnica que es utilizada hasta la actualidad.

En 1965 Kurt Semm creó los sistemas de insuflación automáticos, implementó los puertos auxiliares, desarrolló las primeras técnicas de sutura y perfeccionó muchos

de los sistemas que actualmente se utilizan en la cirugía endoscópica, como aspiración, irrigación y coagulación<sup>9</sup>.

## Cirugía endoscópica ginecológica

Durante las décadas de los '70 y '80, se realizaron las primeras laparoscopías quirúrgicas. En 1977 Bruhat y Manhes describieron por primera el tratamiento laparoscópico del embarazo ectópico y en 1983 los mismos autores publicaron una serie de casos describiendo la técnica, con resultados similares a la laparotomía en cuanto a fertilidad<sup>10,11</sup>.

La primera histerectomía laparoscópica fue descrita en 1989 por el Dr. Harry Reich<sup>1</sup>, dando paso a la era de la cirugía laparoscópica ginecológica. En la década de 1990 esta técnica quirúrgica se difunde en Estados Unidos y Europa y de manera casi simultánea, el Dr. Daniel Dargent describe las primeras linfadenectomías pelvianas extraperitoneales, para estadificación de cánceres ginecológicos<sup>12</sup>.

La cirugía asistida por robot ha sido una de las últimas innovaciones en CMI, siendo aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos el sistema integrado Da Vinci en el año 2000. Su uso ha traído importantes beneficios en el campo urológico, con la prostatectomía radical, y en otras especialidades quirúrgicas mantiene un constante desarrollo.

En Chile, según el libro de CMI de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología (FLASOG 2017), algunos de los primeros procedimientos reportados fueron realizados en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile en 1980<sup>13</sup>. Luego, múltiples centros fueron adquiriendo la técnica para el tratamiento quirúrgico ginecológico.

En la actualidad en Clínica Alemana de Santiago se realizan todas las cirugías ginecológicas mínimamente invasivas descritas internacionalmente<sup>14</sup>, posicionándose como uno de los centros ginecológicos endoscópicos de relevancia a nivel sudamericano.

Desde el punto de vista académico, gracias al convenio con el Hospital Padre Hurtado y Universidad del Desarrollo, se ha logrado potenciar la formación de ginecólogos de distintas partes del país. También se ha podido perfeccionar a los profesionales de estos centros con cursos de especialización de postgrado, formación de enfermeras, matronas y auxiliares paramédicos en la cirugía endoscópica ginecológica.



### Beneficios de la CMI en ginecología

Según la evidencia actualmente disponible, la laparoscopia tiene una menor incidencia de complicaciones y una recuperación más rápida respecto de la laparotomía (Tabla 1)<sup>2</sup>.

La visualización con imagen de alta definición ha cambiado la forma de enfrentamiento de algunas patologías como la endometriosis, síndromes adherenciales, infertilidad, malformaciones müllerianas y cáncer ginecológico. La anatomía, antes teórica, pasa a visualizarse en alta definición, pudiendo realizar disecciones con mayor precisión y mejorando la preservación vasculo-nerviosa. A eso se suma la mejoría técnica del instrumental quirúrgico que permite acceso a áreas anatómicas complejas con mayor precisión y seguridad.

### Evolución de la imagen de alta definición

La evolución de la imagen ha ido de la mano con el desarrollo de la técnica. Desde la primera inspección endoscópica del cuerpo humano por Bozzini en 1806, hasta las imágenes que tenemos en la actualidad, se ha registrado una larga lista de avances<sup>7</sup>.

La evolución de las telecámaras en los últimos 20 años ha permitido mejorar significativamente la calidad de imagen y resolución. Actualmente se cuenta con sistemas HD en varios centros hospitalarios del país y en centros especializados se dispone de cámaras full HD y cámaras 3D full HD.

El último hito de la imagen es el formato Ultra HD 4K, que supone una mejora en la resolución y calidad de la imagen, cuatro veces mayor a la obtenida en los actuales televisores HD, alcanzado los 3840x2160 píxeles.

### Seguridad y formación

Hoy en día es fundamental que el equipo médico que realiza este tipo de cirugía esté familiarizado con las nuevas tecnologías. Se necesita un óptimo conocimiento de los equipos, la organización estratégica y la ergonomía para mejorar las condiciones de trabajo, aumentar la productividad y disminuir los riesgos. Los programas de formación y entrenamiento constituyen un pilar fundamental para lograr este objetivo (Figura 3). Así lo recomiendan las sociedades científicas de cirugía endoscópica ginecológica americanas y europeas (AAGL, ESGE)<sup>15,16</sup>.

Las ventajas de estas técnicas sólo se logran y se aprovechan cuando existe un adecuado conocimiento y coordinación con los diferentes profesionales que actúan en el pabellón (técnicos, enfermeras, matronas y médicos).

### Electrocirugía

La electrocirugía es la acción de cortar y coagular el tejido utilizando corriente eléctrica de alta frecuencia<sup>17-19</sup>.

Existen diferentes tipos de energía en la actualidad, que permiten acortar los tiempos operatorios, mejorar la disección y optimizar la seguridad del procedimiento (Tabla 2)<sup>20</sup>.

**Tabla 2.**

<b>Modalidades de energía electroquirúrgica</b>
• Energía mecánica: tijeras, suturas, engrapadoras y clips.
• Energía eléctrica monopolar: el electrodo activo corta o coagula, la energía pasa al tejido biológico y sale hacia el electrodo neutro o placa de retorno. Tiene una alta potencia pero con una mayor dispersión térmica.
• Energía eléctrica bipolar: el electrodo activo y el neutro se encuentran uno frente a otro en la punta del instrumento quirúrgico. Tiene una mayor precisión y menor dispersión térmica.
• Bipolares avanzados: utilizan energía bipolar y mecánica.
• Ultrasonido: bisturí armónico, corta y coagula utilizando vibración de alta frecuencia. Tiene mínima dispersión térmica.
• Láser: dispositivos que emiten una onda de radiación electromagnética que corta y coagula. La fuente de energía puede ser eléctrica, óptica o química (gas argón, CO <sub>2</sub> , etc.).

Modificado de Colt, H. Basic principles of medical lasers UpToDate. UpToDate Inc.20



## Procedimientos laparoscópicos ginecológicos

### Cirugía anexial

La CMI es el "gold standard" en el tratamiento actual de la patología anexial benigna, ya que con incisiones mínimas se logra resolver patología anexial electiva y de urgencia, permitiendo exploraciones e intervenciones oportunas en pacientes complejas, incluso en embarazos de segundo trimestre (apendicitis aguda, colecistitis, torsión anexial)<sup>21</sup>.

### Tratamiento quirúrgico del embarazo tubario

Si bien existen diferentes alternativas para el manejo del embarazo tubario (manejo expectante o médico), en el embarazo tubario complicado (hemoperitoneo) el "gold standard" es el tratamiento quirúrgico laparoscópico, ya que permite una adecuada exploración abdomino-pélvica, aspiración del hemoperitoneo, salpingectomía y una rápida recuperación<sup>22</sup>.

### Esterilización laparoscópica

La esterilización laparoscópica es la cirugía de esterilización más común en la actualidad realizándose una salpingectomía parcial o total.

La salpingectomía además de ser una forma anticonceptiva altamente efectiva, reduce el riesgo de hidrosálpinx, embarazo ectópico y puede prevenir algunos tipos de cáncer de ovario en el largo plazo<sup>23</sup>.

### Histerectomía laparoscópica

La histerectomía por patología benigna es uno de los procedimientos ginecológicos más frecuentes<sup>2</sup>. Puede realizarse por vía abdominal, vaginal, laparoscópica o laparoscópica asistida por robot.

Hoy en día, en gran parte de los casos las histerectomías debiesen ser por vía vaginal o laparoscópica ya que la evidencia actual ha demostrado que estos abordajes mínimamente invasivos se asocian a menores complicaciones<sup>2,24</sup>. La vía abierta abdominal se reserva para casos seleccionados.

Al comparar la histerectomía vaginal con la laparoscópica, no se han visto diferencias respecto a complicaciones mayores ni a estadía hospitalaria. La histerectomía vaginal se asocia a un tiempo operatorio más corto y de conversión a laparotomía. La histerectomía laparoscópica se asocia a menor dolor postoperatorio y menor requerimiento de analgesia y es la vía de elección en casos de antecedentes de endometriosis, cirugías pélvicas anteriores o sospecha de adherencias<sup>24</sup>.

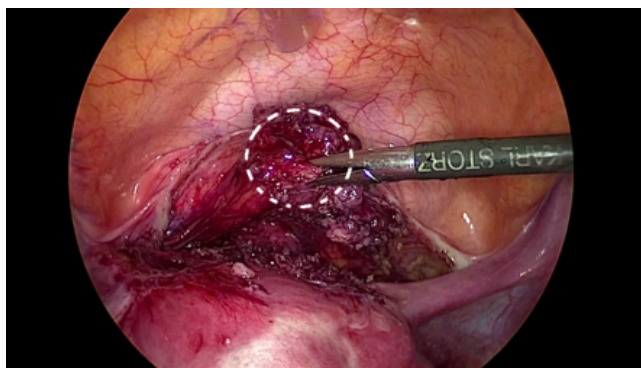
## Laparoscopia en endometriosis

La endometriosis es una enfermedad que afecta a entre el 10% y el 15% de las mujeres en edad reproductiva. Puede manifestarse como implantes superficiales del peritoneo, endometriomas ováricos o lesiones infiltrativas de >5mm que comprometen vejiga, uréteres, tabique rectovaginal e intestino, lo que se denomina endometriosis profunda.

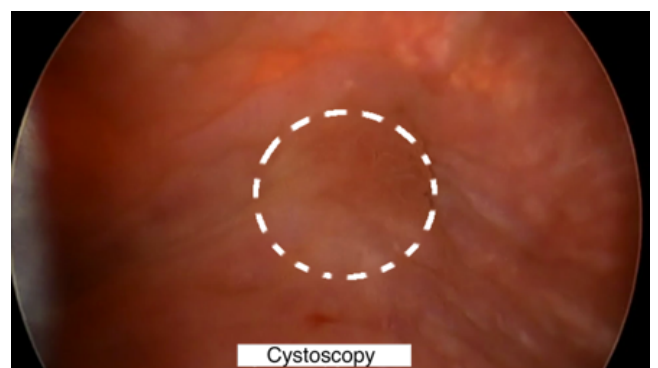
El tratamiento quirúrgico de la endometriosis profunda es un desafío para el cirujano, ya que requiere una larga curva de aprendizaje y un conocimiento acabado de la anatomía para obtener resultados óptimos<sup>25</sup>.

La laparoscopia no solo ofrece una mejor calidad de imagen para la cirugía de endometriosis, sino que también aporta mayor precisión para la identificación y disección de los planos, razón por la cual se ha transformado en el acceso ideal para la cirugía en ésta patología (Figura 1 y 2).

**Figura 1.** Nódulo vesical endometriósico. Visión laparoscópica. (I.Miranda-Mendoza)



**Figura 2.** Nódulo vesical endometriósico. Visión Cistoscópica. (I.Miranda-Mendoza)



El éxito de la cirugía en este contexto depende de una exhaustiva evaluación preoperatoria, que incluye el mapeo preciso de las lesiones, utilizando técnicas de imagen adecuadas (ecografía ginecológica extendida y resonancia pélvica). El tratamiento quirúrgico debe involucrar a un equipo multidisciplinario (ginecólogos, coloproctólogos, urólogos) de cirujanos entrenados, ya que la calidad de vida postoperatoria está directamente relacionada con la resección completa de las lesiones profundas que pueden comprometer las vías urinarias (vejiga, uréteres) o intestinales (recto, sigmoide).

### Laparoscopia en miomas uterinos

Los leiomiomas son el tumor uterino más frecuente y su incidencia aumenta con la edad. Si bien la mayoría de los miomas son asintomáticos, pueden generar sangrado uterino anormal, dolor e infertilidad. En la paciente con miomas que afectan su fertilidad o generan sangrado intenso o dolor, la miomectomía es el tratamiento quirúrgico de elección<sup>26</sup>.

Los beneficios de la miomectomía laparoscópica sobre la laparotomía son una estadía hospitalaria más corta, una rápida recuperación, menor formación de adherencias y cicatrices más pequeñas, con resultados de embarazo equivalentes a la laparotomía.

Se debe tener en consideración que a mayor tamaño y número de miomas los riesgos de sangrado aumentan, por lo que las habilidades de sutura son fundamentales al plantear esta cirugía.

En general la vía laparoscópica se propone para miomas

subserosos e intramurales, con un tamaño uterino equivalente a 16 semanas de gestación o menor, hasta 4 miomas, y que el diámetro del mioma mayor sea menor a 15 cm.

Aunque la sospecha de malignidad sea mínima, se sugiere una extracción contenida de los miomas mediante bolsas endoscópica dada la probabilidad muy baja pero existente de tener una neoplasia oculta<sup>27</sup>.

Para miomas uterinos submucosos, menores a 5cm, G0 o con al menos un 50% intracavitario, la histeroscopia sería el abordaje más adecuado<sup>26</sup>.

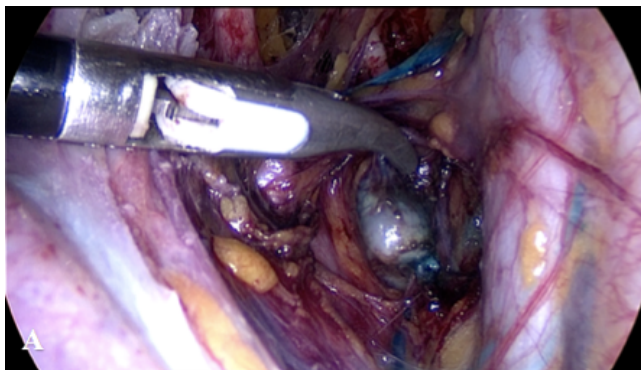
### Laparoscopia en cáncer ginecológico

La CMI ofrece grandes ventajas en varios aspectos de la cirugía oncológica ginecológica, como ha sido la etapificación de la enfermedad, a través de la linfadenectomía retroperitoneal laparoscópica, que a diferencia de la laparotomía tradicional ofrece incisiones más pequeñas con una menor morbilidad intra y perioperatoria, con similares reportes de seguridad y precisión para cánceres de cuello uterino, endometrio y ovario<sup>23</sup>.

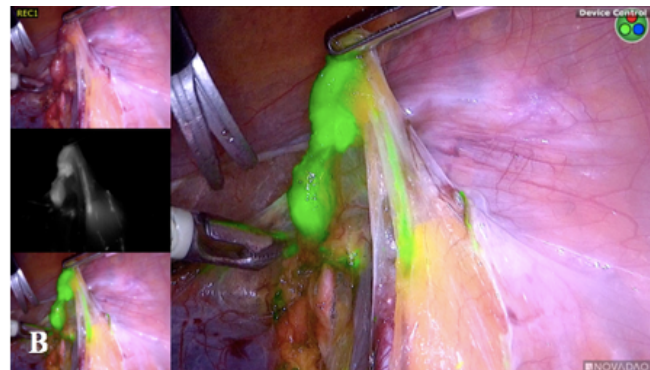
El uso del mapeo del linfonodo centinela se ha establecido previamente en cáncer de mama, vulva y cervicouterino. Actualmente se está utilizando en cáncer de endometrio, para evaluar la necesidad de realización de linfadenectomía pélvica y paraaórtica. Esta técnica puede realizarse inyectando un medio de contraste en el cuello uterino, e identificando posteriormente uno o más ganglios mediante su tinción de color azul. De igual forma puede realizarse mediante radioactividad con una sonda gamma, o fluorescencia con el uso de verde de indocianina (ICG)<sup>28</sup> (Figura 3).

**Figura 3.** Ganglio Centinela. Visión Laparoscópica. (Marco Puga)

**A)** Tinción con azul patente



**B)** Tinción con verde de indocianina



Otra ventaja que ofrece la CMI es en el cáncer de ovario, en la evaluación de pacientes candidatas a citorreducción. La CMI ha permitido reducir la morbilidad asociada a la laparotomía y el inicio precoz de quimioterapia en pacientes que no son candidatas a citorreducción primaria<sup>29</sup>.

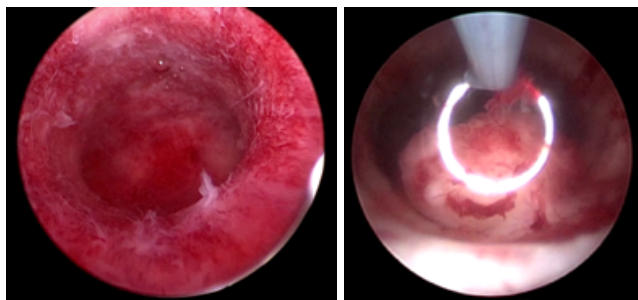
## Laparoscopia y patología de piso pélvico

Si bien la cistoureoscopia no es un procedimiento de rutina para el ginecólogo general, si lo comparamos con la histeroscopia es un procedimiento simple de aprender. La adquisición de esta destreza para garantizar la indemnidad del tracto urinario es fundamental en la especialidad dada la proximidad de las estructuras urinarias a los órganos genitales.

La sacropromontofijación o colposacropexia es el "gold standard" para la reparación del prolapso apical, por sus buenos resultados funcionales y anatómicos<sup>30</sup>. Gracias a los avances tecnológicos en imagen e instrumental laparoscópico, se ha obtenido una mejor visualización y disección de espacios complejos, y actualmente es factible realizar la colposacropexia de forma mínimamente invasiva, con resultados exitosos. Sin embargo la curva de aprendizaje es larga, por lo que no ha sido fácil de incorporar para muchos ginecólogos de piso pélvico. En este contexto, la laparoscopia asistida por robot puede ser una herramienta que logre responder ante esta necesidad en el futuro.

## Histeroscopia

**Figura 4.** Mioma Uterino. Visión histeroscópica normal y pólipo endometrial. (I.Miranda-Mendoza)



Los avances tecnológicos en endoscopia han permitido el desarrollo de instrumentos más versátiles, ergonómicos y de un calibre cada vez menor, permitiendo el acceso a la cavidad uterina con un mínimo de molestias para la paciente. Esto ha facilitado el diagnóstico y tratamiento de múltiples patologías ginecológicas, sin necesidad de

manipulación excesiva, con analgesia mínima y muchas veces de forma ambulatoria (Tabla 3)<sup>4</sup>.

**Tabla 3.**

Indicaciones de histeroscopia
• Estudio del sangrado uterino anormal
• Metrorragia de la postmenopausia
• Amenorrea primaria y secundaria
• Manejo de adherencias endometriales
• Diagnóstico y tratamiento de malformaciones müllerianas
• Miomectomía y polipectomía
• Ablación endometrial
• Otras: extracción de DIU, embrioscopia, etc

## Cirugía laparoscópica asistida por robot

Pese a los grandes avances en las nuevas tecnologías, la falta de una visualización en tres dimensiones, la restricción en los movimientos y el costo del instrumental, han sido obstáculos permanentes para el desarrollo de la laparoscopia.

Las ventajas de la cirugía robótica, por sobre la laparoscopia convencional, son la visión en tercera dimensión, mayor precisión de movimientos y ergonomía. Su uso ha traído importantes beneficios en el campo urológico, con la prostatectomía radical, y en otras especialidades quirúrgicas mantiene un constante desarrollo.

Actualmente la cirugía laparoscópica asistida por robot usando el sistema quirúrgico da Vinci, está aprobada por la FDA para el uso en ginecología.

## Referencias

1. Reich H, DeCaprio J, McGlynn F. Laparoscopic Hysterectomy. *Journal of Gynecologic Surgery* 1989 5:2, 213-216.
2. Aarts JW, Nieboer TE, Johnson N, et al. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 8. Art. No.: CD003677. DOI: 10.1002/14651858.CD003677.pub5.
3. Istre O. *Minimally Invasive Gynecological Surgery*. O. Istre (ed.), *Minimally Invasive Gynecological Surgery*, DOI 10.1007/978-3-662-44059-9\_1, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015.
4. Castañeda J. *Comité Cirugía Mínimamente Invasiva (FLASOG). Cirugía Mínimamente Invasiva en Ginecología. Libro texto de la Federación*

- Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología –FLASOG–. ISBN Ediciones. Noviembre 2017.
5. Uccella S, Morosi C, Marconi N, et al. Laparoscopic Versus Open Hysterectomy for Benign Disease in Uteri Weighing >1kg: A Retrospective Analysis on 258 Patients. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018 Jan;25(1):62-69.
  6. Donnez O, Jadoul P, Squifflet J, et al. A series of 3190 laparoscopic hysterectomies for benign disease from 1990 to 2006: evaluation of complications compared with vaginal and abdominal procedures. *BJOG.* 2009 Mar;116(4):492-500.
  7. Verger-Kuhnke AB, Reuter MA, Beccaria ML. La biografía de Philipp Bozzini (1773-1809) un idealista de la endoscopia. *Actas Urol Esp.* 2007;31(5):437-444.
  8. Weber Sánchez A. Historia y evolución de la cirugía endoscópica. *Tratado de cirugía General 2ª edición.* Pags 195-200. Manual Moderno. 2008.
  9. Scasso J. Introducción a la Cirugía Endoscópica Ginecológica. Ediciones de la Plaza, El País sa. Montevideo. República Oriental del Uruguay. 2002.
  10. Bruhat MA, Manhes H, Choukroun J, et al. Essai de traitement percoelioscopique de la grossesse extra-uterine. A propos de 26 observations. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1977; 72:667-669.
  11. Manhes H, Mage G, Pouly JL, et al, Traitement coelioscopique de la grossesse tubaire: ameliorations techniques. *Presse Med* 1983;12:1431.
  12. Saadi J. Cirugía Laparoscópica en Ginecología Oncológica. Técnicas quirúrgicas e indicaciones. Editorial Panamericana. Buenos Aires. Argentina, 2017.
  13. Miranda C, Espinoza A, Salinas R, et al. Diu intra-mioma. *Rev Chil Obst y Ginec* 54:338-348, 1989.
  14. Datos registro Clínica Alemana (Redcap).
  15. Parker WH, Johns A, Hellige J. Avoiding complications of laparoscopic surgery: lessons from cognitive science and crew resource management. *J Minim Invasive Gynecol.* 2007 May-Jun;14(3):379-88.
  16. Gordts S. Editorial. *Facts Views Vis Obgyn.* 2015; 7(3): 147-148.
  17. Massarweh NN, Cosgriff N, Slakey DP. Electrosurgery: history, principles, and current and future uses. *J Am Coll Surg.* 2006 Mar;202(3):520-30.
  18. Taheri A, Mansoori P, Sandoval LF, et al. Electrosurgery Part I. Basics and principles. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Apr;70(4):591.e1-591.e14.
  19. Taheri A, Mansoori P, Sandoval LF, et al. Electrosurgery Part II. Technology, applications, and safety of electrosurgical devices. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Apr;70(4):607.e1-607.e12.
  20. Colt, H. Basic principles of medical lasers. Post Cochran A. MD, ed. UpToDate. UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Consultado en febrero, 2019).
  21. Liu YX, Zhang Y, Huang JF, et al. Meta-analysis comparing the safety of laparoscopic and open surgical approaches for suspected adnexal mass during the second trimester. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017 Mar;136(3):272-279.
  22. Hajenius P, Mol F, Mol B, et al. Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007.
  23. Brill AI, Pasic RP. *Practical Manual of Minimally Invasive Gynecologic and Robotic Surgery. Third Edition.* Taylor & Francis Group, NW 2018.
  24. Sandberg EM, Twijnstra ARH, Driessen SRC, et al. Total Laparoscopic Hysterectomy Versus Vaginal Hysterectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2017 Feb;24(2):206-217.e22.
  25. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril.* 1997;68(4):585-596.
  26. Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: From the present to the future. *Hum Reprod Update* 2016;22(6):665-86.
  27. Food and Drug Administration. Quantitative Assessment of the Prevalence of Unsuspected Uterine Sarcoma in Women Undergoing Treatment of Uterine Fibroids. Summary and Key Findings April 17, 2014.
  28. Rossi EC, Ivanova A, Boggess JF. Robotically assisted fluorescence-guided lymph node mapping with ICG for gynecologic malignancies: A feasibility study. *Gynecol Oncol.* 2012;124(1):78-82.
  29. Nezhat FR. Role of minimally invasive surgery in ovarian cancer. *J Minim Invasive Gynecol.* 2013 Nov-Dec;20(6):754-65.
  30. Walters MD. Surgical treatment of vaginal apex prolapse. *Obstet Gynecol.* 2013 Feb;121(2 Pt 1):354-74.



## Normas Editoriales

### CONTACTO CIENTIFICO

#### I. PREPARACION DE UN ARTICULO

Los autores deben preparar manuscritos de acuerdo con los requerimientos definidos por el Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas (ICMJE), que pueden ser consultados en *Ann Intern Med.* 1997;126:36-47 o [www.icmje.org](http://www.icmje.org). Los reportes de ensayos controlados y randomizados deben cumplir con la normativa de inscripción y diseño correspondiente, que puede ser consultado en *Ann Intern Med.* 2001;134:657-662.

El manuscrito debe estar escrito en letra Times New Roman, tamaño 12, a doble espacio y debe ordenarse de la siguiente manera (1) página del título (2) resumen, (3) lista alfabética de abreviaciones usadas al menos tres veces en el cuerpo del manuscrito y en resumen, figuras y tablas, (4) texto con encabezados apropiados y conclusiones, (5) agradecimientos, (6) referencias, (7) figuras (8) leyendas de las figuras (con lista alfabética de abreviaciones), y (9) tablas (con lista alfabética de abreviaciones).

El texto del manuscrito debe ser enumerado en forma consecutiva, incluyendo el nombre del primer autor y el texto debe contenerse en un archivo procesable por Word. Las tablas pueden ser hechas con el mismo programa Word, y ubicarlas al final del manuscrito. Los esquemas, gráficos y algoritmos pueden ser hechos y enviados en Word, PowerPoint o Adobe Illustrator. Las figuras deben ser guardadas como formato jpg, gif, o tiff a un mínimo de 300 dpi y no deben insertarse en el texto del manuscrito, sino que deben guardarse como archivo separado.

#### **Página del título**

**Título:** Formular un título que refleje el contenido del artículo.

**Autores:** Incluir apellidos y nombre, grado académico, departamento e institución a la que pertenece.

**Financiamiento y conflictos de interés:** indicar si existió financiamiento y ayuda material para la investigación o trabajo descrito en el manuscrito (ej. número de Grant, agencia financiante, a quiénes).

Reimpresiones y correspondencia: incluir nombres, dirección, e-mail del autor a quien se dirigirán estos requerimientos.

#### **Resumen o Abstract**

Abstract de 200 palabras y un resumen en términos sencillos ("plain language summary") de 50 palabras que describa el objetivo del estudio y su resultado principal.

Se debe organizar en un formato estructurado, con los siguientes encabezados: Objetivo, Pacientes y métodos, Resultados y Conclusión.

--Asegurar que la información en cada sección del resumen, está contenida en la correspondiente sección del texto.

--En la sección "Pacientes y métodos" del resumen y del texto, incluir las fechas completas que abarcó el estudio.

--Incluir el número de registro de Ensayo clínico, al final del resumen, si es el caso.

#### **Texto**

Los artículos originales deben considerar un máximo total de 2000 palabras, la introducción un máximo de 250 palabras y la discusión de 500.

No debe ser superior a 2000 palabras en el resto de los artículos.

En la introducción mencionar los antecedentes disponibles respecto del tema de estudio, establecer el objetivo de la investigación o revisión y plantear la hipótesis de trabajo.

--Abreviar un término sólo si es utilizado al menos tres veces en el texto y definirlo la primera vez que se menciona.

En la sección de pacientes (o materiales) y métodos describir las características del grupo de estudio o del caso clínico, los criterios de inclusión/exclusión, los equipos y/o fármacos utilizados, la probación del comité de ética local.

si corresponde, el consentimiento informado de los participantes y el tipo de análisis estadístico.

--Expresar medidas en Unidades convencionales, entregando el factor de conversión a Unidades del Sistema Internacional.

--Entregar valores exactos de  $p$ , incluso si no son significativos. Redondear valores de  $p$  a dos dígitos, si los primeros dos números después del decimal son ceros, entonces redondear a tres números. El menor valor de  $p$  a reportar es  $p < 0.001$  y el mayor  $p > 0.99$ .

--Usar nombres genéricos para fármacos y equipos. Si piensa que es importante usar un nombre de producto, indique manufactura y lugar donde fue producido, entre paréntesis.

--Los símbolos genéticos aprobados, descripciones y equivalencias pueden encontrarse en [www.genenames.org](http://www.genenames.org).

--Para mutaciones genéticas, ver sitio web HGVS ([www.hgvs.org](http://www.hgvs.org) o <http://www.hgvs.org/rec.html>).

En la sección de resultados, describir los principales hallazgos de forma lógica, con especial mención a los datos relevantes que pueden estar contenidos en tablas o gráficos. Evite duplicar la información en tablas y gráficos.

En la sección de discusión, analizar los resultados en relación a la información previamente publicada y sus limitaciones, destacando los aspectos importantes del estudio que puedan concluirse en atención al diseño del estudio.

De acuerdo a la modalidad del manuscrito, el texto debe contener diferentes secciones:

--En los trabajos originales, debe incluir las secciones de: Introducción, Pacientes y métodos, Resultados y Discusión.

--En los casos clínicos, debe incluir las secciones de: Introducción, Descripción del caso y Discusión.

--En las revisiones, debe incluir las secciones de: Introducción y Desarrollo del tema.

## Agradecimientos

El autor debe asegurar que se ha obtenido permiso de quienes se agradecerá.

## Referencias

Los autores son responsables de la certeza de sus referencias y de su completa cita en el texto. No incluir más de 35 referencias, priorizando aquellas más relevantes. La cita de referencias, en el texto, figuras y tablas deben ser consecutivas como aparecen en el manuscrito, utilizando número superíndice.

En la lista de referencias, incluir apellidos e iniciales del nombre de todos los autores (si son más de 6, enumerar tres y agregar "et al"), el título, fuente (las abreviaciones de revistas están contenidas en el index medicus), año, volumen, número y rango de páginas.

--Para el estilo apropiado de referencias, consultar: American Medical Association Manual of Style: A Guide for Authors and Editors, 10th ed. New York, NY; Oxford University Press; 2007:39-79.

### --Ejemplos.

Revistas (Impresas)

1. Rainier S, Thomas D, Tokarz D, et al. Myofibrillogenesis regulator 1 gene mutations cause paroxysmal dystonic choreoathetosis. *Arch Neurol*. 2004;61(7):1025-1029.

### Revistas (Online)

2. Duchin JS. Can preparedness for biologic terrorism save us from pertussis? *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(2):106-107. Available at <http://archpedi.ama-assn.org/cgi/content/full/158/2/106>. Accessed June 1, 2004.

3. Kitajima TS, Kawashima SA, Watanabe Y. The conserved kinetochore protein shugoshin protects centromeric cohesion during meiosis. *Nature*. 2004;427(6974):510-517. doi:10.1038/nature02312.

### Capítulos

4. Bithell TC. Hereditary coagulation disorders. In: Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Vol 2. 9th ed. Philadelphia, PA: Lea & Febiger; 1993:1422-1472.

### Libros

5. Guyton AC. *Textbook of Medical Physiology*. 8th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Co; 1991:255-262.

### Web

6. International Society for Infectious Diseases. ProMED-mail Web site. [www.promedmail.org](http://www.promedmail.org). Accessed April 29, 2004.



En caso de citar comunicaciones personales (orales o escritas) y datos no publicados previamente, citarlos entre paréntesis en el texto e incluir fecha. No anotar en las referencias y asegurar que se ha obtenido el permiso necesario. Evitarlos, si es posible.

## Tablas

Numerar las tablas en forma consecutiva, en el orden de cita en el texto. Escribir a doble espacio, cada tabla en una página separada. Designar un título para cada tabla y definir todas las abreviaciones usadas en la tabla, en una nota al pie.

- Usar letras minúsculas superíndice (a-z) para las notas al pie de la tabla.
- No enviar tablas como imágenes.

## Figuras

Se deben citar todas las figuras en el texto y numerarlas en el orden de aparición. En la leyenda de la figura, realizar la descripción correspondiente, en hoja aparte. Incluir

definiciones de cualquier abreviación que aparezca en la figura, permisos y cita apropiada.

- Usar símbolos superíndice (\*, #, †) para las notas al pie de la figura.
- Para microfotografías, especificar tinción y magnificación original.
- Para cualquier figura con un paciente reconocible, debe contar con el consentimiento del paciente.
- Las figuras obtenidas de una fuente sin derechos de autor requieren permiso de la fuente de publicación, o bien ocultar facciones que permitan su reconocimiento.

## Permisos

El uso de gráficos, tablas y figuras previamente publicados no está permitido, excepto cuando existe permiso formal para ello del autor original o de la fuente de publicación. La falta en la entrega de los permisos apropiados retrasará la publicación o necesitará la omisión de una figura o tabla en la cual no se ha recibido el permiso.

## II. Secciones y Contenidos

Sección	Abstract	Nº palabras	Ref.	Figuras y tablas
Alerta	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Buenas Prácticas Clínicas	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Casos Clínicos	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Campañas	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Controversias	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Cursos y Congresos	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Editorial	-----			
Ética Médica	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Estado del Arte	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Farmacología	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Guías y Protocolos	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Investigación	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Lectura Crítica	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Links - Videos	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Medicina Traslacional	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Noticias	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Perlas	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Publicaciones CAS-UDD Estructurado	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Quiz	-----	200		
Tips para publicar	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Temas	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Trabajos originales	200 + 50 plain language summary	2750	50	Máximo 3

### III. Revision y Aceptación

#### Envío de revisiones

Reenvíe su artículo seguido con "R1" en caso de ser primera revisión o "R2" en caso de segundo análisis. Adjunte un breve comentario respondiendo a los alcances presentados por los revisores, una copia del texto con control de cambios y una copia con formato definitivo.

Recibirá un e-mail confirmando la recepción de los archivos corregidos.

#### Aceptación

Si su artículo es aceptado para publicación, éste debe ser editado en base a las normas dictadas en American Medical

Association Manual of Style: A Guide for Authors and Editors, 10th ed. New York, NY; Oxford University Press; 2007:39-79).

El autor principal recibirá una copia diagramada en formato pdf para su visto bueno previo a publicación.

#### IV. Monografías

El último número de cada volumen estará destinado a un tema monográfico que incluirá Editorial, Introducción y al menos 6 artículos originales o de referencia, más un capítulo de conclusiones.

#### V. Conflictos de Interés

Potenciales conflictos de interés de los autores deben ser explícitos en el documento enviado para publicación.

